(6)

Tuberkulin und Organismus.

Eine kritische und literarische Studie zur Wertung des Alttuberkulins in der Gegenwart nach biologischen Gesichtspunkten und auf Grund der bisherigen Erfahrungen.

Dem Internationalen Tuberkulosekongress zu Paris 1905 gewidmet

von

Dr. med. F. Köhler,

Chefarzt der Heilstätte Holsterhausen bei Werden (Ruhr).

Jena,

Verlag von Gustav Fischer.

1905.

Uebersetzungsrecht vorbehalten.

I. Einleitung.

Die Veröffentlichungen der letzten Jahre über die Tuberkuline Kochs sind zwar ziemlich zahlreich, lassen aber bei genauer Prüfung zweifellos eine gewisse Einseitigkeit erkennen, die darin begründet liegt, daß weniger das Augenmerk gerichtet worden ist auf eine breite physiologische Basis, als vielmehr auf die Darstellung der Erfahrungen des einzelnen mit dem Tuberkulin in diagnostischer oder therapeutischer Beziehung. Freilich tragen die Arbeiten meist nicht etwa ausschließlich kasuistischen und statistischen Charakter, sondern wagen sich über die Grenzsteine der reinen klinischen Erfahrungstatsachen nicht selten hinaus und versuchen wohl hier und da eine Darlegung der Beziehungen zwischen Reaktion und Dosis, oder zwischen Reaktion und Immunisierung (Löwenstein und Rappoport), oder zwischen Reaktion und Heilung (Petruschky), aber eine Prüfung unserer Gesamtkenntnisse in der Gegenwart von den biologischen Grundlagen der Tuberkulinwirkung im Organismus, gewissermaßen der Entwurf einer physiologischen Pathologie des tuberkulinisierten Organismus, fehlt. Bei genauer Ueberlegung ist eine solche Prüfung gewiß keine müßige Sache, vielmehr wird gerade eine umfassende Beleuchtung erst wirksame Streiflichter werfen können auf die Bewertung der Einzeldaten, der Einzelerfahrungen, der Einzelstatistiken.

Man wird sich dieser Anschauung wohl kaum entziehen können, wenn man an dem Eindrucke festhält, der sich beim Studium der Tuberkulinliteratur aufdrängt, nämlich an dem Mangel der Ein-

heit der Anschauungen in der ganzen Tuberkulinfrage. Dieser Mangel an Einheit macht sich geltend auf dem Gebiete der chemischen und biologischen Grundlagen, des praktisch-diagnostischen und des therapeutischen Wertes, der Frage der Notwendigkeit der Anwendung des Tuberkulins, des Zustandekommens der Reaktion, der Gefahren der Reaktion u. s. w. — Kurz: Es handelt sich um eine Mannigfaltigkeit der Wirkung des Tuberkulins im Einzelorganismus, aus der sich die Unklarheit und die Strittigkeit in der Tuberkulinfrage erklärt.

Tuberkulin und Organismus — so lautet die Ueberschrift für die Basis, von der allein aus die verschiedenen Erfahrungen in ihrem Werte richtig erkannt werden können.

Es bedeutet einen Mangel an wissenschaftlicher Auffassung, wenn man erklären will, daß die Beziehungen zwischen Tuberkulinreaktion und Einzelorganismus keine Rätsel mehr in sich bergen. Für die Wertung der komplizierten Verhältnisse der Tuberkulinfrage ist es dringend nötig, daß sich der Blick die Unabhängigkeit bewahrt gegenüber voreiligen Schlüssen aus einer für die Frage der Gesamtkenntnisse in der Tuberkulinfrage immer nur geringen Anzahl von Einzelerfahrungen, desto mehr aber macht sich das Bestreben geltend, einer umfassenden Einigung den Weg zu bahnen, unter Zugrundelegung einer physiologischen Basis. Es bedarf meines Erachtens heutzutage mehr der Würdigung chemisch-biologischer Verhältnisse im Organismus, pathologisch-anatomischer Ergebnisse, um klinische Phänomene, speziell in der inneren Medizin, zu verstehen und richtig zu werten!

Gehen wir von diesem Gesichtspunkte aus, so wird auch die Tuberkulinfrage einer einheitlicheren Beurteilung entgegengehen, die Perspektive wird eine universellere, und die Fehlschlüsse werden geringere werden. Gleichzeitig werden sich noch manche Rätsel als tatsächlich vorhanden ergeben, und diese Beobachtung wird wiederum Rückschlüsse gestatten auf unser therapeutisches Handeln, auf die Anwendung des Tuberkulins.

Es wird nicht leicht sein, auf diese Weise eine Sammlung der Einzelerfahrungen vorzunehmen, weil so verschiedenartige Faktoren in allem biologischen Geschehen eine Rolle spielen. Haben wir es auf der einen Seite zu tun mit einer Prüfung der Chemie des Mittels selbst, das wir dem Organismus zur Wirkung einverleiben, so fällt andererseits die Beschaffenheit des Organismus selbst in die Wagschale. Gewiß kennen wir allgemeingültige Gesetze für Entwickelung und Ablauf physiologischer Vorgänge im Organismus, aber für die Vitalität des einzelnen gebricht es uns meist an einem zuverlässigen Maßstab. Das innere Wesen der Entwickelungsstörungen und der Hemmungen im physiologischen Ablauf der Funk-

tionen ist uns noch dunkel. Ferner handelt es sich um eine zu proponierende Gesetzmäßigkeit in der Manifestierung des inneren Vorganges durch Phänomene, welche wir tatsächlich durch unsere Untersuchungsmethoden festzustellen imstande sind. Ist das immer möglich? — Ich glaube kaum.

Es mögen z. B. in zwei verschiedenen tuberkulösen Organismen nach Einspritzung von Tuberkulin Entzündungsherde in den Lungen entstehen, ob wir eine solche Reaktion durch Feststellung von Rasselgeräuschen über dem Herde als tatsächlich eingetreten beweisen können, mag für den einen Fall zutreffen, für den anderen wieder nicht. So macht sich hier der Nachteil der indirekten Feststellungsmethode für innere pathologische Veränderungen geltend, gegenüber der direkten, der sich der Chirurg bedienen kann, indem er mit dem Auge die eingetretenen Veränderungen feststellen kann.

Oder können wir uns zur Annahme des Eintritts solcher Veränderungen im Organismus auf andere biologische Zeichen unbedingt berufen?

Liefert hier etwa die Notwendigkeit des Eintritts von Fieber oder geben sonstige Zeichen organischer Evolutionen eine reiche Ausbeute? — Häufig ja, gesetzmäßig kaum. Die Rätsel der gesamten Fieberfrage sind noch zum großen Teile ungelöst, darauf weist Krehl[1]) zur Genüge hin. Und wer vermöchte speziell für die Tuberkulose von einem Geklärtsein der Fieberverhältnisse zu sprechen? Ähnliches gilt ja auch für andere Krankheiten. Die Aufstellung von Fiebertypen, z. B. für den Typhus abdominalis, hat gewiß heuristischen, prognostischen und therapeutischen Wert, aber die eigentliche Grundlage, die biologische Erklärung fehlt für die Beobachtung. Wir wissen von dem inneren Vorgang und dem Wesen solcher oft scheinbar gesetzmäßiger Erscheinungen, von dem logischen Kausalnexus, nahezu gar nichts.

Es kann nicht geredet werden von einem unzweideutigen Parallelismus zwischen inneren pathologischen Vorgängen und deren Manifestationen nach außen.

Auch haben wir stets mit der Schwierigkeit der Isolierung der Wirkung eines von uns vorgenommenen Eingriffs in den Ablauf der physiologischen oder pathologischen Vorgänge im Organismus zu tun. Das macht sich ja insbesondere geltend bei therapeutischen Tuberkulinversuchen in Heilstätten. Hier schalten wir die physikalisch-diätetische neben der Tuberkulinbehandlung nicht aus, darum erhalten wir aber kein klares Bild von der reinen Tuberkulinwirkung, es sei denn, daß man von einem ganz plötzlich einsetzenden Erfolge berichten könnte, der allerdings bei der physikalisch-diätetischen

1) Krehl, Lehrbuch der pathologischen Physiologie. Leipzig, C. W. Vogel.

Behandlung ein Ding der Unmöglichkeit! — übrigens auch bei der therapeutischen Tuberkulinanwendung einwandsfrei noch nicht beobachtet worden ist.

So ist der Weg zur Erkenntnis von mannigfachen Schwierigkeiten begleitet, und die Ausschaltung der Fehlerquellen unserer Beobachtungen und der darauf aufzubauenden Schlüsse mit eifrigster und umsichtiger Sorgfalt zu betreiben. Es gehen solche Erwägungen meist über den Rahmen der Einzelarbeit hinaus, sie führen aber zu einem klaren Gesamtbilde bei der Sammlung der Einzelbeobachtungen und Erfahrungstatsachen unter Zugrundelegung einer einheitlichen Basis. Somit bringt meine Abhandlung einige neue Tatsachen und die kritische Verarbeitung des vorliegenden Materials in der Literatur.

II. Chemisch-biologischer Teil.

a) Chemische Analysen und Stammvarietäten des Tuberkelbacillus.

Um die biologische Wirkung des Tuberkulins im Organismus zu verstehen, ist es zunächst notwendig, unsere Erfahrungen über die physiologische Chemie der Tuberkelbazillen und ihrer Produkte einmal auf ihre Uebereinstimmung zu prüfen. Alsbald ergibt sich dann die Tatsache, daß eine Einigkeit unter den Bearbeitern fast nirgends besteht. Es mag Jolles[1]) recht haben, wenn er darauf hinweist, daß unter anderem der Grund hierfür darin zu suchen ist, daß im Anfange der Untersuchungen noch nicht bekannt war, daß der chemische Charakter der Kulturen stark von der Natur des Nährbodens beeinflußt wird, eine Anschauung, die auch in der Marmorekschen Hypothese der Tuberkulinwirkung eine große Rolle spielt. Infolgedessen ist man nicht in der Lage, zu konstatieren, ob die Untersuchungen, von denen ein Teil an infizierten Organen, der andere Teil mit Kulturen auf den verschiedensten Nährböden ausgeführt wurde, wirklich oder nur scheinbar in Widerspruch stehen.

Ein Vergleich der verschiedenen Versuche setzt aber naturgemäß eine Konstanz der Bedingungen voraus, eine gleiche Zusammensetzung der angewendeten Reagentien. Die Zusammensetzung eines Organismus ist aber nicht immer dieselbe, es unterliegen vielmehr gerade die wirksamen Bestandteile oft großen Schwankungen. Wenn wir von bakterieller Virulenz sprechen, so meinen wir damit einen mehr oder weniger hohen Grad von Vitalität, von energetischer Leistungsfähigkeit im Oswaldschen Sinne als Eigenschaft des bakteriellen Organismus; diese muß ihren Aus-

1) Jolles, Chemie des Tuberkulins, in A. Ott, Chem. Pathologie der Tuberkulose. Berlin 1903.

druck finden in biologischen Momenten der Zellwirkung, von denen wir im einzelnen sehr wenig wissen.

Die ersten chemischen Analysen der Tuberkelbazillen stammen von Hammerschlag[1]), Th. Weyl[2]), W. Zülzer[3]) und Römer-Wien[4]). Namentlich Römers Arbeit ist von Wichtigkeit, insofern in derselben ausgesprochen wurde, daß der lösliche plasmatische Inhalt der Bakterienzelle bereits durch langes Kochen oder Stehenlassen in wässeriger Flüssigkeit ausgiebig extrahiert wird, und daß es besonders die Proteïne, der Hauptbestandteil der plasmatischen Leibessubstanz, sind, welche in der von den Bakterien abfiltrierten Flüssigkeit nach dieser Behandlung nachweisbar sind. Dieses Resultat widerlegt die Ansicht, daß die von der Nährflüssigkeit der Tuberkelbazillen abfiltrierte wirksame Substanz für ein Stoffwechselprodukt der Bakterienzelle zu halten sei, sondern sie gehört dem Tuberkelbacillus selbst an und ist ein Zerfallsprodukt. Die Einwirkung des Nährmaterials auf die Vitalität des Bazillus beleuchtete Cramer[5]), indem er den Satz aufstellte, daß ein und derselbe Bacillus keine typische Zusammensetzung habe und namentlich ein auffallendes Anpassungsvermögen an den Nährboden zeige, hinsichtlich seines Eiweißgehaltes. Damit war der Notwendigkeit einer zu erforschenden Ernährungsphysiologie der Bakterien und speziell des Tuberkelbazillus der Weg gewiesen, der man mit Eifer nachspürte. Auf diesem Gebiete haben sich Proskauer und Beck[6]), Sander[7]), Kühne[8]), ferner v. Hofmann[9]) und Nishimura[10]), Dreyfuss[11]), Aronson[12]), Levene[13]) große Verdienste erworben.

Es ergaben sich aus den Forschungen recht verschiedenartige Ergebnisse für die Kohlehydrate der Tuberkelbazillen, hinsichtlich der Fettsubstanzen stimmten dieselben einigermaßen überein.

Die Frage, ob die Hülle der Bazillen aus Cellulose besteht, ist nicht entschieden, ebensowenig die Frage, in welcher Form der Phos-

---

1) Hammerschlag, Monatsh. f. Chem., Bd. 10, 1889; Zeitschr. f. klin. Med., 1891.
2) Th. Weyl, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 7.
3) W. Zülzer, Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 4.
4) Römer, Berl. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 51.
5) Cramer, Arch. f. Hyg., Bd. 16, 1893.
6) Proskauer u. Beck, Zeitschr. f. Hyg., Bd. 18, 1894.
7) Sander, Arch. f. Hyg., Bd. 16.
8) Kühne, Zeitschr. f. Biol., Bd. 30.
9) v. Hofmann, Wien. klin. Wochenschr., 1894, Nr. 38.
10) Nishimura, Arch. f. Hyg., Bd. 21, 1894.
11) Dreyfuss, Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 18, 1894.
12) Aronson, Berl. klin. Wochenschr., Nr. 22, 1898.
13) Levene, Journ. of med. Research, Vol. 6, Nr. 1.

phor im Bakterienkörper vorhanden ist. An Eiweißstoffen finden sich Albumosen, Albuminate, Pepton.

Vor allen Dingen aber ist es wichtig, festzulegen, daß wir **über die eigentliche Wirkungsweise der Bazillen**, die Rolle der **Stoffwechselprodukte,** zwar Vermutungen, aber **keine klar bewiesenen Vorstellungen** bis jetzt haben. Eine Einigung über den wirksamen Rückstand der Tuberkelbazillen ist nicht erreicht. Es bedarf zu diesem Zwecke zweifellos erst eines weiteren Ausbaues der Enzym- und Fermentenforschung (Jolles).

Die von Robert Koch 1901 auf dem Londoner Tuberkulosekongresse ausgesprochene Hypothese von der Verschiedenheit der Menschen- und Rindertuberkulose und die daran angeschlossenen Versuche sind ebenfalls geeignet, neue, noch ungelöste Fragen zur Diskussion zu stellen.

Weber hat in neuerer Zeit mit Kossel und Heuss[1]) eingehende experimentelle Untersuchungen vorgenommen, auf Grund deren es ihm wahrscheinlich dünkt, daß, in Bestätigung der Kochschen Anschauung, deutliche Unterschiede zwischen den Tuberkelbazillenstämmen aufzustellen sind. So unterscheidet Weber den Typus humanus vom Typus bovinus. In den tuberkulösen Veränderungen des Rindes und Schweines konnten nur Bazillen des Typus bovinus nachgewiesen werden. Die Bazillen des Typus humanus fanden sich in der überwiegenden Mehrzahl der verschiedensten Formen der Tuberkulose des Menschen. Nur in einer kleinen Zahl von Fällen, von den 56 untersuchten in 6, fanden sich auch beim Menschen Bazillen des Typus bovinus. Die Typen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer morphologischen, kulturellen und tierpathogenen Eigenschaften. Besonders deutlich ist der Unterschied im Wachstum der beiden Typen auf Glycerinbouillon. Weber hält im wesentlichen die Bazillen des Typus humanus für den Erreger der Tuberkulose des Menschen, die des Typus bovinus für den Erreger der Tuberkulose des Rindes und Schweines. Das Vorkommen eines Uebergangs eines Typus in den anderen leugnet Weber auf Grund eingehender Versuche, im Gegensatz zu französischen Autoren u. a.

Diese Dinge sind selbstverständlich von großer Wichtigkeit für die Tuberkulinfrage.

Es wird systematisch zu untersuchen sein, ob das Tuberkulin, aus Rindertuberkelbazillen dargestellt, auf den menschlichen Organismus ebenso einwirkt, wie das Tuberkulin, aus Menschentuberkelbazillen hergestellt.

---

1) Weber, II. Versamml. der Tuberkuloseärzte zu Berlin, Nov. 1904, auch Kossel, Weber u. Heuss, Tuberkulosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Heft 1 u. 3.

Sind die Weberschen Untersuchungen zutreffend, so scheint mir eine Gleichheit der Tuberkulinwirkung bei verschiedener Herkunft des Tuberkulins unwahrscheinlich. Inwiefern möglicherweise „Gruppenreaktion“ eine Rolle spielt, ist noch völlig dunkel.

Wir sehen hieraus, wie somit die Voraussetzungen für zu vergleichende Tuberkulinerfahrungen wahrscheinlich schon außerordentlich ungleichartig sind, und in der Kenntnis des chemischen Charakters der Tuberkelbazillen und des Tuberkulins sind noch viele offene Fragen vorhanden.

b) Chemisch-physiologische Eigenschaften des Tuberkulins und der Albumosen. Beziehungen zur Fieberätiologie.

Koch[1]) hatte in seiner Veröffentlichung das Tuberkulin als eine bräunlich-klare Flüssigkeit geschildert, die an sich haltbar sei. Zum Gebrauch erachtete er Verdünnung mit destilliertem Wasser für erforderlich. Um die leichte Zersetzlichkeit des Mittels zu verhüten, ist Sterilisierung durch Erhitzen notwendig, oder bequemer der Zusatz von 0,5-proz. Phenollösung. Gegen diese Flüssigkeit ist der Mensch viel empfindlicher als das Meerschweinchen. Der gesunde Mensch kann 0,25 ccm mit intensiver Wirkung vertragen, das Meerschweinchen dagegen 2 ccm ohne Schaden. Die untere Grenze der Wirksamkeit des Tuberkulins liegt nach Koch für den gesunden Menschen ungefähr bei 0,01 ccm. Starke allgemeine und auch örtliche Reaktion tritt beim tuberkulösen Erwachsenen nach Injektion von 0,01, bei Kindern im Alter von 3—5 Jahren nach Injektion von 0,001, bei sehr schwächlichen Kindern schon nach Injektion von 0,0005 ccm ein. Wir werden uns mit diesen Angaben später noch zu beschäftigen haben.

Kochs Untersuchungen über die Wirkung des Tuberkulins beim Meerschweinchen ergaben bekanntlich sehr eigenartige Resultate. Wurde ein gesundes Meerschweinchen mit 2 ccm und mehr subkutan injiziert, so war kein Einfluß nachweisbar. Bei tuberkulösen Meerschweinchen erhielt Koch bei $^5/_{100}$—$^1/_{10}$ ccm Fieberreaktion bis 41° und mehr, bei $^2/_{10}$—$^5/_{10}$ ccm trat der Tod ein. Bei hochgradig tuberkulösen Tieren trat 8—10 Wochen nach der Impfung oft schon nach 0,01 Tuberkulin der Tod ein, bei wenig tuberkulösen trat nach 4—5 Wochen nach der Impfung meist auf 0,2—0,3 g, bei 0,5 g ausnahmslos der Tod ein.

Die allgemeine Reaktion bei Menschen ist am ehesten zu vergleichen mit den Symptomen des akuten Influenzaanfalles. Die Dauer ist eine äußerst verschiedene, wie noch später zu erörtern sein wird. Die lokale Reaktion, die besonders an sichtbaren tuberkulösen

1) Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1890, 46a.

Herden, insonderheit beim Lupus, zu beobachten ist, besteht in einer Schwellung und Rötung der spezifisch erkrankten Stellen. Die anatomischen Veränderungen werden uns noch eingehend beschäftigen.

In einer weiteren Publikation veröffentlichte Koch[1]) den Gang seiner Beobachtungen. Impft man ein gesundes Meerschweinchen mit einer Tuberkelbazillenreinkultur, so findet meist eine Verklebung der Impfwunde statt. Im Laufe von etwa 14 Tagen bildet sich ein hartes Knötchen, das bald aufbricht und nun eine Ulceration unterhält. Impft man dagegen ein bereits tuberkulöses Meerschweinchen, so verklebt zwar die Wunde, aber die Knötchenbildung bleibt aus. Die Impfstelle wird sehr bald hart, die Haut nekrotisiert, stößt sich schließlich ab, so daß eine flache Ulceration zurückbleibt, welche gewöhnlich bald heilt. Ferner war von Interesse, daß abgetötete Tuberkelbazillenreinkulturen, in Wasser zerrieben, gesunden Meerschweinchen ohne dauernden Schaden in großer Menge injiziert werden können, tuberkulöse Meerschweinchen können durch nur sehr kleine Mengen aufgeschwemmter Tuberkelbazillenkulturen am Leben erhalten und merklich gebessert werden.

Die Bereitung des Tuberkulins geschieht aus Kulturen der Tuberkelbazillen, zu denen Nährbouillon mit einem Zusatz von 5-proz. Glycerin genommen wird. Diese Kulturen werden durch Abdampfen auf den 10. Teil ihres Volumens eingeengt und filtriert. Das Filtrat stellt das Tuberkulin dar. Es enthält demnach nicht nur die in der Nährbouillon vorhandenen Bakterienprodukte, sondern auch die etwa während des Eindampfens ausgelaugten Bestandteile der Bazillen, sowie als überflüssigen Ballast den nicht verbrauchten Rest der von vornherein in der Bouillon vorhandenen Substanzen, und es fehlen die unlöslichen Bestandteile der Bakterienkörper, sowie alle jene Substanzen, welche durch das Erhitzen ausgefällt oder sonstwie gelöst werden [Dönitz[2])]. Die späteren Modifikationen sollen uns in dieser Abhandlung nicht weiter beschäftigen.

Denys[3]) in Löwen bereitete in ähnlicher Weise sein Tuberkulin, umging aber das Eindicken der Tuberkelkulturen und befreite diese nur durch Filtration von den Bakterien, da er annahm, daß die von Koch angewandten hohen Temperaturen Veränderungen unzweckmäßiger Art zuwege brächten.

Als warmer Fürsprecher dieses Tuberkulins tritt neuerdings Frey[4]) in Davos auf.

---

1) Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1891, No. 3.

2) Dönitz, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, I. Jahrg. 1904, No. 13.

3) Denys, in Bull. de l'acad. de méd. de Belge, Bruxelles 1902, séance 22 mars, und Broden, Arch. de méd. expér. T. XI., Nr. 1, Jan. 1899, Näheres auch Verhandl. des VIII. vlämischen naturwiss. u. mediz. Kongresses zu Antwerpen 1904, Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, No. 7.

4) Frey, Ueber die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Leipzig u. Wien, Deuticke, 1905.

In neuester Zeit hat auch Sciallero[1]) ein kalt dargestelltes öliges Extrakt der Tuberkelbazillen erfunden, welches auf der Auswaschung der Bazillen virulenter Kulturen mit 1-proz. Natronlösung und darauf mit destilliertem Wasser bis zur neutralen Reaktion beruht. Dieses Material wird mit reinstem Oleum olivarum behandelt und filtriert. Zu dem doppelten Zweck, die Filtration zu erleichtern und einen mehr weniger großen Teil zu sammeln, welcher an den Bazillen adhärent bleibt, wird Aether hinzugefügt. Derselbe wird nach der Filtration verdunstet, das Produkt wird bei gewöhnlicher Temperatur der Umgebung aufgehoben. Beide Filtrate werden vereint. In dem kalt bereiteten Extrakt, meint Sciallero, bleiben die Giftstoffe des Tuberkelbazillus demjenigen Zustande am nächsten, in welchem sie in der lebenden Zelle enthalten sind. Die am meisten toxisch wirkende Substanz des Tuberkelbazillus soll an eine Fettsubstanz gebunden sein.

Die Diskussion über das **Wesen der wirksamen Substanz** in der Literatur ist eine sehr lebhafte.

Von vornherein wahrscheinlich ist die nahe Verwandtschaft mit den Eiweißkörpern. Ueber die chemische Natur veröffentlichte Koch[2]) folgendes: Mischt man Tuberkulin mit dem 5-fachen Volumen absoluten Alkohols, so scheidet sich eine braune, harzige Masse aus, die ebenso wie die klare Flüssigkeit auf tuberkulöse Meerschweinchen gleiche Tuberkulinwirkung ausübt. Läßt man aber das Tuberkulin langsam in die 20—25-fache Menge von absolutem Alkohol unter fortwährendem Umrühren eintröpfeln, so entsteht ein Niederschlag, der im Vakuumexsiccator zu einer weißen, pulverigen Masse eintrocknet und der ein Tuberkulin ist, aus dem ein großer Teil von unwirksamen Substanzen und besonders das Glycerin entfernt ist. Wenn Alkohol im Verhältnis 2 : 3 mit Tuberkulin gemischt wird, so bildet sich ein weißer, flockiger Niederschlag, der sich gut absetzt und reinigen läßt. Die Flüssigkeit wird abgegossen, 60-proz. Alkohol in gleicher Menge zugegossen, wieder abgesetzt und das Verfahren 3—4mal wiederholt, bis der Alkohol ungefärbt bleibt, dann filtriert, im Vakuumexsiccator getrocknet. Dieser Niederschlag, der den 100-proz. Alkoholniederschlag in Bezug auf seine Wirksamkeit wesentlich übertrifft, nennt Koch gereinigtes Tuberkulin.

Dasselbe löst sich in Wasser durch Zerreiben, aber die wässerige Lösung verliert beim Stehen oder besonders beim Kochen erheblich an Stärke. Durch Eindampfen bilden sich Gerinnsel, die sich nicht wieder lösen lassen, welche aber auch noch Tuberkulinwirkung zeigten.

---

1) Sciallero, Ilpoliclinico. November 1904. Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 11.

2) Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 43; vergl. auch Jolles in A. Ott, Chem. Pathologie, 1903.

Lösungen des Tuberkulins in 50-proz. Glycerin sind dagegen sehr haltbar und vertragen auch wiederholtes Eindampfen und bei starkem Glyceringehalt auch stundenlanges Erhitzen im Autoklav auf 130°, ohne, nach Koch, unwirksam zu werden.

Die konzentrierte Lösung von gereinigtem Tuberkulin bewirkt in absolutem Alkohol schwache Opaleszenz, ist also in Alkohol nicht vollständig unlöslich.

Dieses in Alkohol gelöste, gereinigte Tuberkulin wurde durch Salzzusatz, insbesondere durch eine konzentrierte Kochsalzlösung, vollständig gefällt.

Von den Albumosen, denen das Tuberkulin sicher am nächsten steht [s. auch Nitta[1])], und von den Toxalbuminen unterscheidet es sich dadurch, daß es gegenüber hohen Temperaturen beständig ist. Im Unterschied von den Peptonen zeigt es Fällbarkeit durch Eisenacetat.

Hüppe und Scholl[2]) stellten 1891 folgende Sätze auf:

1) Die Kochsche Lymphe ist ein Gemisch von Stoffwechselprodukten und unzersetztem Nährmaterial von Tuberkelbazillenkulturen.

2) Die Kulturflüssigkeiten enthalten als wesentlichen Bestandteil Pepton und Glycerin.

3) Toxalbumine im engeren Sinne sind an der Wirkung unbeteiligt und durch die Herstellung (Erhitzung) direkt beseitigt.

4) Das Mittel ist durch Eindicken haltbarer gemacht.

Weiterhin kamen diese Forscher zu dem Schluß, daß das spezifische Gift des Tuberkulins zu den Stoffwechselprodukten, nicht zu den Proteïnen gehöre, und daß der angebliche Kochsche Extraktionsstoff bereits an sich in der Kulturflüssigkeit vorhanden sei.

Nach den Untersuchungen von M. Hahn[3])

1) ist der wirksame Stoff des Kochschen Tuberkulins durch Alkohol fällbar;

2) wird aus der wässerigen Lösung des Alkoholniederschlages durch Neutralisation und Aussalzen mit Ammonsulfat die toxische Substanz gefällt;

3) ist der in festem Zustande ausgeschiedene Körper eine Albumose;

4) ist wahrscheinlich die abgeschiedene toxische Albumose ein einheitlicher Körper, vielleicht nur mit geringen Mengen indifferenten Albumosen vermengt.

Hunter[4]) fand im Tuberkulin folgende Stoffe:

1) Protalbumosen, Deuteroalbumosen und geringe, wechselnde

---

1) Nitta, Centralbl. f. Bakt., 1903, Nr. 3 u. 4.
2) Hüppe und Scholl, Berlin. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 4.
3) M. Hahn, Berlin. klin. Wochenschr., 1891, Nr. 30.
4) Hunter, Brit. med. Journ., 25. Juli, 1891.

Mengen von Heteroalbumosen, sowie Spuren von Dysalbumosen (nach Kühnes Charakterisierung),

2) Mehrere Alkaloide, von denen zwei als Platinsalz erhalten wurden,

3) Extraktivstoffe und Farbstoffe,

4) Mucin,

5) anorganische Salze,

6) Glycerin. Dagegen kein Pepton.

Kühne[1]) erklärte 1892 als sehr wichtiges Ergebnis: **Die Tuberkulinsubstanz ist eine Albumose mit wesentlichen Abweichungen von den Verdauungsalbumosen.**

Er untersuchte das Kochsche Tuberkulin folgendermaßen:

Er fand es alkalisch, verdünnte es etwas und kochte mit wenig Essigsäure, wodurch keine Trübung entstand, fällte hierauf mit viel Alkohol und löste den Niederschlag durch Kochen mit Wasser. Die wässerige Lösung gab mit Ammonsulfat einen harzigen Niederschlag, der, nach dem Abpressen in Wasser gelöst, die allgemeinen Reaktionen der Albumosen gab, nämlich mit Kochsalz und Salpetersäure in der Hitze lösliche, beim Erkalten wiederkehrende Trübung, die einem Säureüberschuß schon in der Kälte wich und damit weiter Xanthoproteinreaktion gab; ferner sehr deutliche Biuretreaktion. Die Färbungen traten auch in dem mit Ammonsulfat gesättigten Filtrat auf, was auf Pepton deutet.

Das Alkoholextrakt konzentriert, hinterließ einen süßlich schmeckenden, nicht trocknenden, in Aether unlöslichen Syrup, gab wegen der unvollkommenen Alkoholfällung der Albumosen und Peptone noch Biuretreaktion und mit Bromwasser kenntliche Rosafärbung von Tryptophan herrührend.

Mehrfache Untersuchung von größeren Mengen von Kochschem Tuberkulin ergab folgendes:

Alkohol schien sowohl eine Proto- wie eine Deuteroalbumose auszuscheiden, denn wenn auch das Gemenge in neutraler Lösung mit Kochsalz nicht sichtlich getrübt wurde, wie es bei wenig Protalbumose stets der Fall ist, so trübte sie sich doch mit Kupfervitriol. Die erhebliche Fällung, die in der salzgesättigten Lösung erst durch Essigsäure auftrat, bürgte dafür, daß die Hauptmasse aus einer Deuteroalbumose bestand, und es erhellt dies auch daraus, daß nach beendeter Salzessigsäurefällung noch genug Albumose gelöst blieb, um sie durch wenig Alkohol auszuscheiden und auf weitere Fällbarkeit durch Ammonsulfat prüfen zu können.

Um die Albumose vollkommen auszufällen und in entscheidender Weise die Gegenwart des Peptons darzutun, wurde die Lösung der

---

1) Kühne, Zeitschr. f. Biol., Bd. 29, 1892.

Alkoholfällung unterzogen und unter wechselnder Reaktion mit Ammonsulfat ausgesalzen.

Die Filtrate gaben deutlich Biuretreaktion, wodurch die Peptongegenwart bewiesen war.

In den Abdampfungsrückständen der Alkoholextrakte trat die Violettfärbung mit Brom äußerst scharf auf, und wenn man die Röhrchen einige Stunden stehen ließ, sank ein ordentlicher, schwarzvioletter Niederschlag zu Boden, was auf einen nicht unbedeutenden Tryptophangehalt schließen läßt. Tyrosin wurde nicht aufgefunden.

Im Alkoholextrakt wurde durch Kochen mit Salzsäure und Nitrit eine an salpetrigsaures Nitrosoindol erinnernde Färbung gefunden, was auf Spuren von Indol deutet, das aber mit Säure und dann Kochen mit Natron nicht abgespalten werden konnte. Es ist somit Indol nicht als sicher nachgewiesen zu betrachten (Jolles).

Diesen Untersuchungen folgte die Kühnesche[1]) Publikation 1893. „Es betragen die Proteinstoffe des Rohtuberkulins ca. 10 Proz., aber nur die durch das $1^1/_2$-fache Alkoholvolum fällbaren Teile sind gereinigtes Tuberkulin, das, wie folgt, dargestellt wird (Jolles):

Rohtuberkulin wird mit dem $1^1/_2$-fachen Volum absoluten Alkohols gefällt, der Niederschlag dekantiert, erst mit 60-proz., dann mit absolutem Alkohol ausgewaschen. Die Fällung ist wasserlöslich, und der Rückstand, der Erdphosphate und Kieselsäure enthält, ist frei von organischen Substanzen.

3,8 g des lufttrockenen, gereinigten Tuberkulins (aus 500 ccm Rohtuberkulin) wurden in 275 ccm Wasser gelöst. Mit 30 ccm Essigsäure wurde die Lösung neutralisiert, und erst bei 50 ccm war eine geringe, bei 175 ccm deutliche Trübung wahrzunehmen. Nach 24-stündigem Stehen filtriert, gab die Lösung beim Neutralisieren keine Trübung, hingegen erzeugte Wasserzusatz eine Trübung, welche durch Kochen verschwand, aber beim Abkühlen wiederkehrte. Im Essigsäureüberschuß waren alle Fällungen löslich.

1 g im Vakuum über konzentrierter Schwefelsäure getrocknetes, gereinigtes Tuberkulin, in 100 ccm Thymolwasser gelöst, wurde von einem Kohlensäurestrom getrübt und nach der doppelten Verdünnung gefällt. Nach 24-stündigem Stehen unter Luftabschluß wurde im Kohlensäurestrom filtriert, und das Filtrat wurde beim weiteren Verdünnen auf 350 ccm durch Kohlensäure weiter gefällt. In dem nunmehrigen Filtrate erzeugte noch Essigsäure eine Fällung. Beide Fällungen wurden durch Zusatz von wenig Kochsalz verhindert.

Das gereinigte Tuberkulin ist nach den Untersuchungen von Kühne ein Gemenge, das, abgesehen von ca. $^1/_5$ Aschenbestandteilen besteht:

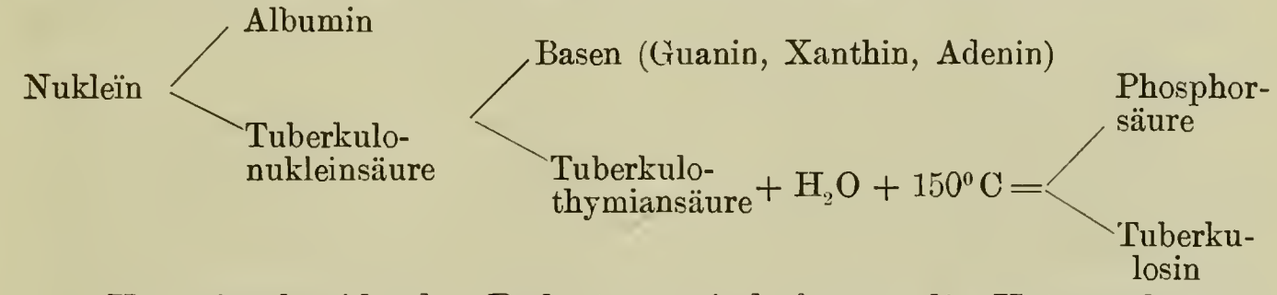
---

1) Kühne, Zeitschr. f. Biol., Bd. 30, 1893. Kühne, Erfahrungen über Albumosen und Peptone. Tuberkulinuntersuchung.

1. aus einem Albuminat,
2. aus eigentümlichen (Akro)-Albumosen,
3. einer Deuteroalbumose,
4. Spuren von Pepton.

Somit haben die Untersuchungen von Hueppe und Scholl, Kühne, Buchner, Römer etc., wie auch neuerdings Kaminer[1]) hervorhebt, **die Anschauung, daß das in der Hauptsache aus Albumosen bestehende Glyzerinextrakt aus Tuberkelbazillenkulturen, dem Koch den Namen „Tuberkulin" gegeben, wirklich ein „echtes Bakterientoxin" sei, stark erschüttert.**

In neuester Zeit erklärt auch Frey[2]) ausdrücklich, was das „Tuberkulin", chemisch gesprochen, ist, und ob es das eigentliche Toxin repräsentiert, darüber sei man noch lange nicht einig. Nach v. Behring ist das eigentliche Toxin das „Tuberkulosin", das aus dem Nuklein des Tuberkelbazillus sich auskristallisieren läßt:



Von einschneidender Bedeutung sind ferner die Untersuchungen von Matthes und Krehl[3]). Merkwürdigerweise sind gerade diese Forschungen nicht einhellig in ihrer Bedeutung gewürdigt worden, obwohl sie meines Erachtens vielleicht am klarsten die Beziehungen zwischen Tuberkulin und Organismus beleuchten und erkennen lassen.

Matthes und Krehl untersuchten die Wirkungen verschiedener Albumosen auf den Organismus. Sie benutzten Deuteroalbumosen, welche sie durch Pepsinverdauung von Eieralbumin, Muskelsubstanz, Fibrin und Kasein erhielten, und injizierten sie Meerschweinchen. Die Tiere zeigten nun nach der Injektion ausgesprochene Wirkungen, wie sie nach Tuberkulin beobachtet werden.

Zum Verständnisse dieser Erscheinung ist es notwendig, in Kürze einen Blick auf die Fieberursachen zu werfen.

Bekanntlich ist es außerordentlich auffallend, daß so viele verschiedenartige Ursachen doch den gleichen Prozeß im Körper des Warmblüters hervorrufen. Lebende und abgetötete Bakterien können Fieber erzeugen, falls sie oder ihre Produkte in den Kreislauf kommen, aber sie brauchen es nicht notwendig zu tun. Dabei begegnet man der eigenartigen Tatsache, daß manche Mikroorganismen den einen

1) Kaminer, Beiträge zur klin. Med., Festschr. f. Senator, 1905.
2) Frey, l. c.
3) Matthes und Krehl, Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 54, 1895.

Organismus nicht beeinflussen, während sie in dem anderen heftiges oder mittleres Fieber erzeugen.

Es spielt hier offenbar außer dem Mikroben selbst der passive Organismus eine ausschlaggebende Rolle. Dabei scheint keine sichere Beziehung zwischen fiebererregender und pathogener Fähigkeit einer Bakterienart für eine Tierspezies zu bestehen. Wenigstens vermögen Mikroben, die für ein Tier nicht pathogen sind, in abgetötetem Zustande bei ihm Fieber zu erzeugen [Krehl[1])].

Aus den Mikroben kann man verschiedenartige Proteine darstellen, welche fiebererregend wirken. Ob aber diese allein das wirksame Moment der fiebererregenden Wirkung der Bakterien darstellen, ist, wie schon erwähnt, noch nicht als sicher anzusehen, ebensowenig ist die Frage der Beschaffenheit bakterieller Gifte ausreichend geklärt.

Es wird ferner festzustellen sein, ob nicht der nach der Bazilleninvasion vor sich gehende Körperzellenverfall allein das Fieber im Organismus bedingen kann.

Daß Abkömmlinge von Körpergeweben ohne Mitwirkung von Mikroorganismen im Organismus fiebererregend wirken können, ist sicher. Für diese Tatsache verweist Krehl auf das Fieber nach subkutanen Frakturen [Volkmann und Genzmer[2])], bei großen Blutergüssen [v. Bergmann und v. Angerer[3])], bei der Auflösung von Blutkörperchen. Aber welche Stoffe kommen hier als die wirksamen in Betracht?

Hervorzuheben ist, daß der bei der Gerinnung von Blut frei werdende Körper, das sogenannte Fibrinferment, Fieber hervorzurufen vermag [Edelberg[4])], auch die verschiedensten Arten von Eiweiß, assimilierbares wie solches, welches den Saftstrom durch die Nieren wieder verläßt, hydriertes und nichthydriertes, andere organische Stoffe sowie mancherlei Salze vermögen Fieber hervorzurufen. Aber auch hier verhalten sich wieder verschiedene Tierarten den einzelnen Stoffen gegenüber durchaus nicht in der gleichen Weise (Krehl).

Von einer ätiologischen Einheit kann in der Fieberfrage indessen noch keine Rede sein. Die Ergebnisse lehren ferner auch hier **das Prinzip der Eigenart des individuellen Organismus in seinen Beziehungen zur Entfaltung biologischer Manifestationen.**

Die Untersuchungen von Krehl und Matthes über die Wirkung

---

1) Krehl, Lehrbuch der pathologischen Physiologie, Leipzig, C. W. Vogel.
2) Volkmann und Genzmer, Volkmanns klinische Vorträge, Nr. 21.
3) v. Bergmann und Angerer, Würzburger Festschrift; v. Angerer, Klinische und experimentelle Untersuchungen über Resorption von Blutextravasaten, Würzburg 1879.
4) Edelberg, Archiv f. experimentelle Pathologie, Bd. 12.

der Albumosen schließen nun mit dem Grundsatze, daß in einer sehr großen Zahl von fiebernden Menschen vorgeschrittene Albumosen auftreten. Diese sind ihrerseits wiederum für Tiere stark pathogen. Die Albumosen treten in der Regel im Harn Fiebernder auf [Schultess[1])], sowohl bei bakteriellem wie bei aseptischem Fieber. Es ist festgestellt, daß Menschen, welche bei Hydrocelenoperationen Jodtinktur injiziert erhielten [Krehl und Matthes[2])], oder Tiere, bei denen nach Jodtinktur oder Argentum nitricum Fieber auftrat [Haack[3])], regelmäßig reichliche Menge von Albumosen im Harn zeigten.

Es findet demnach sicher im fiebernden Organismus eine hydrolytische Spaltung des Eiweißes statt, und diese steht in Beziehung zum Fieber. Die Einführung ein und desselben pyrogenen Stoffes in den tierischen Körper führt zu Albumosurie, falls Fieber entsteht; kommt dieses aber nicht zustande, so bleibt auch jene aus (Krehl). Wahrscheinlich ruft also die Stoffwechselanomalie des Eiweißes durch Bildung pyrogener Stoffe das Fieber hervor.

Oder aber sind die im Organismus entstehenden Albumosen direkt die fiebererregende Substanz?

Bei diesen Überlegungen haben wir allerdings zunächst die Rolle, welche möglicherweise das Nervensystem in ausschlaggebender Weise spielt, außer acht gelassen. Es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß die Zentren der Wärmeregulation auf rein nervösen, wie auf chemisch-toxischem Wege erregt werden und zum Fiebereintritt führen können, ebenso wie eine primäre Erkrankung dieser Zentren zum Fieber führen kann [vergl. Köhler[4])]. —

Kehren wir zurück, so war es nach den mannigfaltigen Erfahrungen auf dem Gebiet der pathologischen Wärmelehre für den Organismus des Warmblüters erklärlich, daß schon bald nach der Bekanntgabe des Tuberkulins durch Koch man sich bemühte, „Tuberkulinreaktionen“ mit anderen Stoffen zu erzeugen, wobei auch der Beobachtungen von Fieberreaktionen als Nebenresultaten zu gedenken ist, welche Forscher erwähnten, welche der Frage der febrilen und durch chemotaktisch wirksame Substanzen verursachten Leukocytose ihr Augenmerk zuwandten.

Buchner[5]) äußerte sich in widersprechendem Sinne gegen die

---

1) Schultess, Archiv f. klin. Med., Bd. 58 u. 60.
2) Krehl und Matthes, Archiv f. experim. Pathologie, Bd. 36.
3) Haack, Archiv f. experim. Pathologie, Bd. 38.
4) Köhler, Görbersdorfer Veröffentlichungen, 1902, Berlin, Vogel und Kreienbrinck, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 48. Dtsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 82, 1905.
5) Buchner, Berl. klin. Wochenschr., 1890, Nr. 47, Münch. med. Wochenschr., 1891, Nr. 49.

Spezifität des Tuberkulins, da er durch seine Bakterienproteine ähnliche Reaktionen zu erzeugen imstande war.

Römer[1]) stellte Tuberkulinreaktion fest durch Bakterienextrakte. Mittelst Injektionen von künstlichem Serum erzielten Terre und Sirot[2]) ähnliche Erscheinungen, Charrin[3]) schilderte positive Reaktionen nach Anwendung von Toxinen des Bacillus pyocyaneus und der Pneumokokken, Bouchard[4]) nach Anwendung von Urin Tuberkulöser. Spiegler[5]) erzielte durch Thiophen, Benzol, Aceton u. a. eine tuberkulinähnliche Reaktion. Allerdings experimentierte er nur an Lupuskranken, die nach der Injektion wohl Lokalreaktion, aber kein Fieber zeigten. Bemerkenswert sind ferner die Versuche von Winternitz[6]).

Es gelang Winternitz, durch eine Reihe chemisch einfach zusammengesetzter Körper, wie Silbernitrat, Kupfersulfat, Crotonöl u. s. w. nach subkutaner Injektion neben lokaler Entzündung eine allgemeine Leukocytose und Temperatursteigerung von 1 bis 1,5° C zu erreichen, und sprach sich auf Grund dieser Ergebnisse gegen die Spezifizität der Bakteriengifte aus.

Es hat allerdings nach diesen Resultaten die Frage ihre volle Berechtigung, ob eine Reihe reizender Substanzen direkt Fieber zu erzeugen imstande sei, so daß die Eiweißderivate nicht erforderlich seien. Möglicherweise aber kann es sich bei dem Auftreten von Fieber auch um eine Sekundärwirkung handeln infolge der Bildung pyrogen wirkender nicht assimilierbarer Eiweißkörper auf Grund der Injektion reizender Stoffe!

Die Beobachtungen und Schlüsse der Autoren, welche sich mit den Gesetzen der Wirkung isotonischer und anisotonischer Flüssigkeiten im Organismus beschäftigten, haben keine eindeutige Auffassung der Vorgänge gezeitigt. —

c) Die Theorien nach Matthes, Marmorek, Ehrlich, und ihre Kritik.

Die Rolle des Eiweißzerfalls in der Fieberlehre ist nun in der verschiedensten Beleuchtung dargestellt worden. Eigenartig ist die Marmoreksche[7]) Auffassung, welche bei Gelegenheit der Mitteilung von seinem „sérum et vaccin antituberculeux“ an die Académie de médécine zu Paris hervortrat.

---

1) Römer, Wiener klin. Wochenschr., 1891, Nr. 2 und 3.
2) Terre und Sirot, Bull. méd. 1901.
3) Charrin, Société de biol. 1893.
4) Bouchard, Acad. des sciences, Dezember 1892.
5) Spiegler, Centralbl. f. klin. Med., 1893.
6) Winternitz, Arch. f. exp. Pathol., Bd. 35, Heft 1; Bd. 36, Heft 3 u. 4.
7) Marmorek, Arch. gén. de méd., 1903.

Marmorek geht davon aus, daß das Tuberkulin nichts anderes tue, als die in den tuberkulösen Herden hausenden Bazillen zu veranlassen, ein intensives, von demselben ganz verschiedenes Gift zu produzieren, welches dann, in den Kreislauf gelangt, die Fieberreaktion auslöse. In schwereren vorgeschrittenen Fällen von Tuberkulose ist der Körper bereits von diesem Gift überschwemmt. Daher tritt auf eine Tuberkulininjektion hier keine Reaktion mehr ein. So sollen sich ferner die Reaktionen ähnlicher Giftstoffe wie das Tuberkulin auf tuberkulöse Herde erklären.

Marmorek betonte also: Das Tuberkulin ist nicht das wahre Toxin (d. h. das schädliche Gift) des Kochschen Bazillus. Es ist nur ein vorbereitender Stoff, ein Reagens, das, auf die Bazillen wirkend, sie zur Tätigkeit anregt und sie veranlaßt, ein ganz anderes Toxin reichlich abzusondern. Die „Tuberkulinreaktion“ ist verursacht durch die Bildung dieses letzteren, das der Bazillus ausscheidet, weil und nachdem das Tuberkulin mit ihm in Berührung gekommen ist. Selbst der versteckteste tuberkulöse Herd ist in einen Ort stärkster Gifterzeugung verwandelt. Das wahre Toxin konnte durch die bisherigen Forschungen nicht gefunden werden, weil man den Bazillus nicht in einem Nährboden züchtete, der in hinreichendem Maße seinen natürlichen Bedingungen entsprochen hätte.

Marmorek züchtete die Tuberkelbazillen auf sogenanntem „leukotoxischem Serum“ (abgestandenes Blutwasser mit Leukocyten und Glyzerinleberbouillon) und fand hierbei einen von dem „Tuberkulin“ ganz verschiedenen Stoff. Rein theoretisch kann es allerdings nicht wunder nehmen, darin stimme ich vollkommen Frey[1]) bei, daß die Tuberkelbazillen je nach dem Nährboden einen anderen Stoff absondern können. Das Leben der Bazillen in der gewöhnlichen Kulturflüssigkeit, der Glyzerinbouillon, ist ein ganz friedliches, da sie von keinem Feinde belästigt werden; warum sollte es nicht möglich sein, daß das von ihnen abgesonderte Sekret ganz anderer, vielleicht dem Bazillus direkt schädlicher Natur ist, als dasjenige, das sie im heftigen Kampfe gegen die Leukocyten ausscheiden, und das wohl das eigentliche Toxin, ihre Waffe im Vernichtungskampfe, bildet?

Die Matthesschen[2]) Untersuchungen haben meines Erachtens ebenfalls einen sehr weitgehenden Wert. Fußend auf den Beobachtungen von v. Jaksch[3]) und Robitschek[4]), nach denen Albumosurie sich bei Erkrankungen findet, die zum Gewebszerfall führen,

---

1) Frey, l. c.
2) Matthes, Deutsch. Arch. f. klin. Medizin, 1894. Sep.-Abdr.
3) v. Jaksch, Zeitschr. f. klin. Medizin, 1883.
4) Robitschek, Zeitschr. f. klin. Medizin, 1894.

namentlich bei Infektionen und so auch bei Phthisis pulmonum, ging Matthes der Albumosenwirkung eingehend nach.

Von Kossel[1]) stammte die Beobachtung des häufig gelingenden Nachweises von Albumosen im tuberkulösen Sputum, Matthes fand Deuteroalbumosen, auch Spuren von echtem Pepton in infiltrierten Lymphdrüsen, Kühne[2]) hatte auf die Bildung von Deuteroalbumosen auf Nährböden durch die Tuberkelbazillen hingewiesen. Matthes kam nun durch sehr exakte Untersuchungen zu dem Schlusse, daß kleine Dosen von Deuteroalbumosen die Temperatur gesunder Tiere gar nicht oder nur um wenige Zehntelgrade verändert. Die Temperatur tuberkulöser Tiere wird bis zu sehr hohen Werten getrieben. Es verhalten sich also tuberkulöse Tiere Dosen von 0,01—0,02 gegenüber ebenso wie gesunde gegen die 10—50-fach höhere Dosis. Es scheint, daß die vorhergeschickte Injektion von Athmid- oder Heteroalbumosen oder sehr kleinen Dosen Deuteroalbumosen die Tiere gegen die Wirkung größerer Dosen schützt. Kontrollversuche lehrten, daß die Hyperämie der Bauchorgane bei gesunden Tieren lange nicht den hohen Grad wie bei tuberkulösen erreicht. Halsimpfungen ergaben, daß tatsächlich **die Deuteroalbumosen eine spezifische Reaktion des tuberkulösen Gewebes hervorbringen.**

Demnach behauptet Matthes, daß die Wirkungen der Deuteroalbumosen, welche ohne jede spezifische bakterielle Tätigkeit aus Verdauungsalbumosen isoliert sind, prinzipiell die gleichen wie die des Tuberkulins sind, wenn auch die Dosierung für beide Substanzen eine verschiedene und zwar für das Tuberkulin eine geringere ist.

Bei den Versuchen an Menschen gewann Matthes folgende Resultate:

0,02 g Deuteroalbumosen wurden unter die Haut gespritzt. Nach $^1/_2$ Stunde trat Schwindelgefühl auf, nach 8 Stunden erysipelatöse Schwellung des Armes. Die Temperatur betrug 37,2° oder 37,8°, am folgenden Tage war alles vorbei. 0,07 ruft bei jedem sicher Fieber hervor. Oft schon ist nach 2 Stunden der Gipfelpunkt erreicht, oft auch beginnt die Reaktion nach 6 Stunden. Die Akme zeigt sich nach 9 bis 11 Stunden, die Dauer der Reaktion beträgt 12 bis 24 Stunden. In 2 Fällen war eine Milzanschwellung fühlbar, nach einer Dosis von 0,07 Deuteroalbumose. Eine gewisse Gewöhnung tritt ein.

---

1) Kossel, Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. 13.
2) Kühne, l. c.

Somit konnte Matthes keine durchgreifenden Unterschiede zwischen Tuberkulin- und Deuteroalbumosenwirkung auf den Organismus finden und schloß daraus, daß die Tuberkulinwirkung mindestens zum Teil eine Albumosenwirkung ist. Operiert man mit reiner Deuteroalbumose, so sind die Dosen höher als beim Tuberkulin zu nehmen. Die größere Giftigkeit des Tuberkulins ist durch den Gehalt an echtem Pepton bedingt, da das Tuberkulin, in Übereinstimmung mit den Kühneschen Analysen ein Gemisch von vorwiegend Deuteroalbumose mit etwas Pepton ist.

Bemerkenswert ist, daß die Deuteroalbumose völlig rein, trocken, weiß, jahrelang haltbar ist, während das Tuberkulin ein Gemisch von allerlei Verdauungsprodukten darstellt, nicht einheitlich, schwer haltbar, und dazu teuer. Somit glaubt Matthes, daß das Tuberkulin zweckmäßig durch Deuteroalbumose ersetzt werden kann.

Injektionen einer genügenden Dosis von Albumosen rufen im Tierkörper Fieber und Hyperämien an den Stellen hervor, wo Albumosen bereits vorhanden sind. Vergiftet man gesunde Tiere mit Albumosen, so zeigen sie Hyperämien des Verdauungstraktus, hungernde Tiere dagegen lassen ähnliche Hyperämien nicht erkennen. Aus dieser Beobachtung läßt sich eine Erklärung der Tuberkulinwirkung im tuberkulösen Organismus leicht ableiten: In verkästen tuberkulösen Herden finden sich Albumosen, daher findet auch dort eine Lokalreaktion statt.

In einer späteren Arbeit legte nun Matthes[1]) die beobachtete Allgemeinreaktion nach Deuteroalbumosenversuchen in folgender Weise dar:

Durch die Lokalreaktion werden Bedingungen gegeben, um die im tuberkulösen Gewebe aufgespeicherten Albumosen (bezw. tuberkulinähnlichen Körper) auszuschwemmen und in den Kreislauf zu werfen. Beim tuberkulösen Organismus findet eine Addition der Albumosenwirkung statt, da schon Albumosen in den tuberkulös veränderten Stellen vorhanden sind. Bei Gesunden sind allein im Darm Albumosen und Pepton vorhanden, die aber nie als solche in den Kreislauf übertreten, sondern beim Durchtritt durch die Darmwandung verändert werden [Ludwig und Salvioli[2])]. Sie können also nicht ausgeschwemmt werden.

Als eine Übereinstimmung mit dieser Additionshypothese von Matthes ist die Anschauung von Mitulescu aufzufassen, der ebenfalls eine Wirkung des frisch eingespritzten Tuberkulins auf die Zellen des Tuberkels gleichzeitig mit den dort bereits befindlichen

1) Matthes, Centralbl. f. innere Medizin, 1895, Nr. 16.
2) Ludwig und Salvioli, Du Bois Reymonds Arch., 1880, Suppl.-Bd., p. 112.

Mengen von Tuberkulin annimmt. Er supponiert als Grund des allgemeinen Fiebers nun aber nicht eine Ausschwemmung fiebererregender Substanzen, sondern eine momentan eintretende Inkompensation in der Zellernährung, welche sich nach außen hin durch Fieber kundgebe. Letztere Erklärung ist indessen recht farblos und entbehrt der physiologisch-pathologischen Grundlage, da eine angebliche Ernährungsstörung der Zelle nicht ohne weiteres Fieberauftritt bedingt.

Die Fieberwirkung des Tuberkulins wird somit von Matthes zurückgeführt auf eine Ausschwemmung pyrogener Stoffe, in Gestalt der Albumosen, welche nachweislich Fieber im Organismus zu erregen imstande sind. Diese Anschauung hat in der Tat meines Erachtens viel Wahrscheinliches für sich.

Auch Weber[1])-Halle sprach sich schon 1891 dahin aus, daß die Reaktionserscheinungen zunächst entstünden durch die Einwirkung des Tuberkulins auf die tuberkulösen Körperstellen. Die allgemeine Reaktion ist erst die Folge der örtlichen Reaktion. Man kann annehmen, daß durch die Einwirkung des Kochschen Mittels auf tuberkulöse Herde sich Stoffe bilden, die ins Blut aufgenommen, das Fieber und die allgemeinen Reaktionserscheinungen zur Folge haben.

Wie allerdings im einzelnen die Beziehungen der Lokalreaktion zur Ausschwemmung pyrogener Stoffe und damit zur Allgemeinreaktion sich verhalten, ist dunkel, insbesondere erscheint es noch sehr zweifelhaft, ob die Stärke der Lokalreaktion, d. h. der hervorgerufenen Entzündung, maßgebend ist für die Stärke der Allgemeinreaktion.

Beim Gesunden wird die Injektion von Tuberkulin nur dann Fieber hervorrufen, wenn die Dosis genügend groß ist, um selbst und nicht erst unter Beihilfe der im Körper pathologisch vorhandenen Albumosen Fieber zu erzeugen.

Bemerkenswert ist, daß fast stets nach Tuberkulininjektion Albumosurie auftritt. Auch die Gewöhnung erscheint erklärbar durch vorherige Ausschwemmung der Albumosen, die im tuberkulösen Herd saßen, oder aber durch eine Abstumpfung des Organismus gegen das Gift.

Es ist immerhin mit dieser Anschauung, die der Matthesschen Hypothese zu Grunde liegt, zunächst eine biologische Grundlage für die Allgemeinwirkung des Tuberkulins, für die Fieberentstehung im Organismus durch Tuberkulin gewonnen, welche sich in unsere allgemeinen Kenntnisse von der Fieberätiologie im Organismus recht wohl einreiht.

---

1) Weber, Klinisches Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.

Nun ist freilich nach den Untersuchungen von Feistmantel[1]) u. a. bisher noch kein Stoff gefunden, der in so minimalen Dosen wie das Tuberkulin im stande wäre, im tuberkulösen Organismus jene für das Tuberkulin kennzeichnende Reaktion auszulösen. Aber was soll das beweisen?

Auch habe ich der interessanten Versuche von Preissich und Heim[2]) zu gedenken, welche Tuberkelbazillen in Kollodiumsäckchen in die Peritonealhöhle von Versuchstieren brachten und durch spätere Injektionen von Tuberkulin nachwiesen, daß die Fieberreaktion entsteht, wenn Tuberkelbazillen nur in einer die Osmose ermöglichenden Membran im Körper vorhanden sind, so daß also tuberkulöses Gewebe zur Entstehung der Tuberkulinreaktion nicht notwendig ist. Dieses Resultat stimmt auch mit der kürzlich von Weber geäußerten und schon besprochenen Anschauung überein.

Den Ergebnissen der Forschungen von Preissich und Heim verwandt sind die Resultate von Adami und Martin[3]), welche bei Rindern häufig positive Reaktion beim Vorkommen von Tuberkelbazillen in der Milch fanden, ohne im Tierkörper eine pathologische Veränderung nachweisen zu können, die für Perlsucht gesprochen hätte.

Es ist aber nun recht wohl möglich, daß auch die von Marmorek vertretene Idee etwas Richtiges an sich hat, nämlich daß auch frei kursierende Tuberkelbazillen zur Emanation von fiebererregenden Substanzen, also nicht allein die pathologisch veränderten Gewebe, wie Matthes meint, unter der Tuberkulinreaktion angeregt werden.

Indessen glaube ich nicht, wie Marmorek, daß diese Eliminationssubstanz der Tuberkelbazillen vom Tuberkulin grundsätzlich vollständig verschieden ist, vielmehr daß sowohl tuberkulöses Gewebe, wie kursierende Tuberkelbazillen gleiche oder nahe verwandte Albumosensubstanzen unter der Tuberkulineinwirkung ausscheiden und so die Reaktion veranlassen.

Man hat nun speziell gegen die Marmoreksche Hypothese, wie neuerdings Menzer[4]), eingewendet, und das trifft auch die Matthessche Anschauung, daß diese Ausschwemmungs- oder Eliminationshypothesen widerlegt seien durch die Tatsache, daß nicht selten auch Gesunde auf Injektion von Tuberkulin reagierten, bei denen doch von Ausschwemmungsvorgängen keine Rede sein könne. Die Tatsache, daß allerdings, wie wir später noch sehen werden, nicht selten Gesunde bei verschieden hohen Dosen Tuberkulin reagieren, kann nicht ohne weiteres übergangen werden.

---

1) Feistmantel, Centralbl. f. Bakteriologie, 1902.
2) Preissich und Heim, Centralbl. f. Bakteriologie, 1904.
3) Adami und Martin in Lubarsch und Ostertag, Ergebnisse, 8. Jahrg.
4) Menzer, Beiträge zur klin. Medizin, 1905, Festschrift für Senator.

Einmal ist aber möglich, daß nicht selten bei klinisch Gesunden doch Tuberkelbazillen im Organismus kursieren, ohne pathologische Veränderungen hervorzurufen, und somit doch pyrogene Stoffe im Sinne Marmoreks eliminieren, andererseits aber ist, wie Rosenbach schon 1891 hervorhob, die Wärmeregulierung nicht selten einer außerordentlichen Labilität ausgesetzt, bei Kranken, speziell bei Phthisikern, wie ich mehrfach nachgewiesen habe, als auch bei Gesunden, so daß hier die Reizung der wärmeregulierenden Zentren durch eingeführte Substanzen toxischer Natur in den Organismus für das Auftreten der Temperatursteigerung in Betracht käme.

Wir hätten also **meines Erachtens** zunächst **zu unterscheiden zwischen lokal-chemischen Ursachen der Tuberkulinreaktion bei Phthisikern und rein zentral-nervös-toxischen Ursachen bei eventuell reagierenden Gesunden**, drittens wäre **eine Kombination beider Ursachen** wohl denkbar bei Phthisikern und teilweise bei Gesunden mit kursierenden Bazillen.

Fassen wir das Resultat nochmals zusammen, so basiert die wichtige fiebererzeugende Wirkung des Tuberkulins bei Tuberkulösen im wesentlichen auf der Einverleibung fiebererzeugender eiweißartiger Substanz, die sich in Verbindung mit gleichartigen oder verwandten fiebererregenden chemischen Substanzen, welche die tuberkulöse Infektion angehäuft hat, oder durch die freien Bazillen eliminiert werden, kumuliert und allgemeines Fieber erzeugt, bis zum Zeitpunkt der Ausschwemmung.

Bei genauerem Zusehen ist es mir immer unerfindlich gewesen, warum man gerade sich so eifrig um den bakteriell-„spezifischen“ Charakter gestritten hat, da doch im Grunde rein chemisch alle Bakteriengifte sich auf organisch-einheitliche Substanzen zurückführen lassen müssen, die im Tier- oder Mikrobenkörper nur höher konstituiert vorhanden sein mögen. Demnach ist die Substitution des tierischen Tuberkulins durch einfache Verdauungsalbumosen gewissermaßen vergleichbar der chemischen Darstellung, z. B. der Butter durch Margarine.

Viel wichtiger als diese Dinge scheinen mir die biologischen Wirkungen im Organismus. —

Bei genauer Überlegung bleibt nun, trotzdem wir als wahrscheinliche Ursache der allgemeinen Reaktion des Tuberkulins im Organismus die Einwirkung kreisender Albumosen annehmen können, nicht scharf erklärt, wie im Einzelnen die Fieberwirkung zustande kommen muß.

C. Spenglers[1]) Schluß: „Mir ist das Fieber in mäßigem Umfange nur ein willkommener Index einer starken Lokalreaktion an den Krankheitsherden", entbehrt des sicher bewiesenen Kausalzusammenhangs.

Zunächst müssen wir vielmehr bei der Tatsache stehen bleiben, daß mit der Einverleibung des Tuberkulins wohl fiebererregende Albumosen in den Kreislauf gelangen und allmählich wieder ausgeschieden werden, ohne speziell den Vorgang der Einschwemmung aus den tuberkulösen Herden oder den Bakterien gesehen, scharf bewiesen und in seiner biologischen Notwendigkeit erklärt zu haben. Ferner, warum erzeugen diese eingeschwemmten Albumosen Fieber? — Handelt es sich nunmehr ausschließlich um gesteigerte Oxydationsprozesse, oder findet vielleicht dazu eine toxische Erregung des Wärmezentrums im Gehirn statt? —

Diese Frage muß als noch nicht streng entschieden angesehen werden. —

Es erübrigt noch, an dieser Stelle die Erklärung der Tuberkulinreaktion durch Ehrlich zu erwähnen.

Ehrlich[2]) stellt sich einen tuberkulösen Herd vor, in welchem die Tuberkelbazillen das Tuberkulin produzieren. Dieses wird die Zellschicht, welche den tuberkulösen Herd unmittelbar umgibt, vollständig durchtränken. Um diese Zellschicht sitzt — gewissermaßen wie die Schale einer Zwiebel — eine zweite, weniger affizierte Schicht, bis schließlich eine Zellschicht kommt, welche zwar durch das von dem tuberkulösen Herd deponierte Tuberkulin in Mitleidenschaft gezogen, aber nicht vollständig durchtränkt ist. Dem normalen Gewebe gegenüber ist nun das Tuberkulin absolut unwirksam, ebenso wie dem hochgradig tuberkulösen, mit Tuberkulin vollständig gesättigten gegenüber. Die Reaktion spielt sich in den Zellen ab, deren Widerstandsfähigkeit durch das Tuberkulin, das dort ganz diffundiert ist, gebrochen ist, die aber noch nicht, wie die dem tuberkulösen Herd am nächsten anliegende Schicht, durch das dort erzeugte Tuberkulin gewissermaßen immunisiert sind. Die Folge der lokalen Entzündung ist die Erhöhung der Körpertemperatur.

Gewiß verstehe ich Kaminer recht wohl, wenn er meint, diese Ehrlichsche Theorie sei am ansprechendsten, weil sie uns zwei auffällige Tatsachen mit einem Schlage erklärt, nämlich die eine, daß die Stärke der allgemeinen Reaktion in zahlreichen Fällen umgekehrt proportional sei der Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses, und die andere noch auffälligere, daß häufig fortgeschrittene Tuberkulöse mit zahlreichen Tuberkelbazillen im Auswurf selbst auf hohe Dosen Tuberkulin nicht reagieren.

---

1) C. Spengler, Festschrift für Robert Koch. Jena 1903, G. Fischer.
2) Ehrlich, Internationaler Kongreß für Hygiene, 1900.

Indessen so einfach scheint mir die Sache sich nicht zu verhalten. Von einer Proportionalität zwischen Ausdehnung des tuberkulösen Prozesses und der Stärke der allgemeinen Reaktion kann wohl kaum die Rede sein. Es spricht bei der Beurteilung des Lungenprozesses zweifellos viel mehr die Qualität, also die Begriffe Malignität und Benignität, oder florider und torpider Charakter, eine Rolle, als die bloße räumliche Ausdehnung bei den Beziehungen zur Einwirkung des Tuberkulins, und zweitens ist es mit der Häufigkeit der angenommenen umgekehrten Proportionalität auch nicht so schnell geschehen.

Die Reaktionslosigkeit des Organismus bei weit fortgeschrittener Tuberkulose auf Tuberkulin kann ebensogut durch eine Gewöhnung des Organismus an das Gift erklärt werden, gelingt es doch auch, wie wir später noch sehen werden, durch richtig gewählte Tuberkulindosen bei nicht vorgeschrittenen Tuberkulösen eine Allgemeinreaktion zu unterdrücken. Unter dieser „Gewöhnung“ haben wir uns biologisch eine **Herabsetzung der Giftsensibilität** der Zelle, eine Passivität, vorzustellen, welche in einer **Hemmung der vital-energetischen Reaktionsfähigkeit der Zellen besteht.**

An biologischer Erklärung bietet meines Erachtens also die Ehrlichsche Theorie nichts. Sie betont lediglich, daß die allgemeine Reaktion die Folge der lokalen Entzündung ist, vom biologischen Geschehen im einzelnen, was die Matthessche und Marmoreksche, und meine aus beiden kombiniert-modifizierte Hypothese aufzudecken anstrebt, ist nichts zu finden.

III. Pathologisch-anatomischer Teil.

a) Entzündung und Veränderungen im Organismus.

Gehen wir nunmehr zu den anatomischen Veränderungen, welche das Tuberkulin im Organismus erzeugt, über, so ist es als erfreulich zu bezeichnen, daß über diese im wesentlichen eine Einigung erzielt ist.

Das Tuberkulin ruft um die tuberkulösen Herde herum Veränderungen hervor, welche sich durch Blutfülle, Blutstauung, Hämorrhagien, Ödem, Ansammlung von Leukocyten und durch das begleitende Fieber als Entzündung zu erkennen geben. Die Schwere der Entzündung richtet sich nach der Menge des Tuberkulins (?).

So stellt Dönitz[1]) den Vorgang dar.

R. Koch[2]) meinte, über die Art und Weise, wie wir uns die spezifische Wirkung des Mittels auf das tuberkulöse Gewebe vorzu-

1) Dönitz, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1904, Nr. 13.
2) Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 3.

stellen haben, ließen sich selbstverständlich verschiedene Hypothesen aufstellen. Er stellt sich, ohne behaupten zu wollen, daß seine Ansicht die beste Erklärung abgibt, den Vorgang folgendermaßen vor: „Die Tuberkelbazillen produzieren bei ihrem Wachstum in den lebenden Geweben ebenso wie in den künstlichen Kulturen gewisse Stoffe, welche die lebenden Elemente ihrer Umgebung, die Zellen, in verschiedener Weise, und zwar nachteilig, beeinflussen. Darunter befindet sich ein Stoff, welcher in einer gewissen Konzentration lebendes Protoplasma tötet und so verändert, daß es in den von Weigert als Koagulationsnekrose bezeichneten Zustand übergeführt wird. In dem nekrotisch gewordenen Gewebe findet dann der Bazillus so ungünstige Ernährungsbedingungen, daß er nicht weiter zu wachsen vermag, unter Umständen selbst schließlich abstirbt. Auf diese Weise erkläre ich mir die auffallende Erscheinung, daß man in frisch tuberkulös erkrankten Organen, z. B. in der von grauen Knötchen durchsetzten Milz oder Leber eines Meerschweinchens, zahlreiche Bazillen findet, während letztere selten sind oder gar fehlen, wenn die kolossal vergrößerte Milz fast ganz aus weißlicher, im Zustande der Koagulationsnekrose befindlicher Substanz besteht, wie man es häufig beim natürlichen Tode tuberkulöser Meerschweinchen findet. Auf große Entfernung vermag der einzelne Bazillus deswegen auch nicht Nekrose zu bewirken; denn, sobald die Nekrose eine gewisse Ausdehnung erreicht hat, nimmt das Wachstum des Bacillus und damit die Produktion der nekrotisierenden Substanz ab, und es tritt so eine Art von gegenseitiger Kompensation ein, welche bewirkt, daß die Vegetation vereinzelter Bazillen eine so auffallend beschränkte bleibt, wie z. B. beim Lupus, in skrofulösen Drüsen u. s. w. In solchem Falle erstreckt sich die Nekrose gewöhnlich nur über einen Teil einer Zelle, welche dann bei ihrem weiteren Wachstum die eigentümliche Form der Riesenzelle annimmt; ich folge also in dieser Auffassung der zuerst von Weigert gegebenen Erklärung von dem Zustandekommen der Riesenzellen.

Würde man nun künstlich in der Umgebung des Bazillus den Gehalt des Gewebes an nekrotisierender Substanz steigern, dann würde sich die Nekrose auf eine größere Entfernung ausdehnen, und es würden sich damit die Ernährungsverhältnisse für den Bazillus viel ungünstiger gestalten, als dies gewöhnlich der Fall ist. Teils würden alsdann die in größerem Umfange nekrotisch gewordenen Gewebe zerfallen, sich ablösen und, wo dies möglich ist, die eingeschlossenen Bazillen mit fortreißen und nach außen befördern; teils würden die Bazillen so weit in ihrer Vegetation gestört, daß es viel eher zu einem Absterben derselben kommt, als dies unter gewöhnlichen Verhältnissen geschieht.

Gerade in dem Hervorrufen solcher Veränderungen scheint mir

nun die Wirkung des Mittels zu bestehen. Es enthält eine gewisse Menge der nekrotisierenden Substanz, von welcher eine entsprechend große Dosis auch beim Gesunden bestimmte Gewebselemente, vielleicht die weißen Blutkörperchen, oder ihnen nahestehende Zellen schädigt und damit Fieber und den ganzen eigentümlichen Symptomenkomplex bewirkt. Beim Tuberkulösen genügt aber schon eine sehr viel geringere Menge, um an bestimmten Stellen, nämlich da, wo Tuberkelbazillen vegetieren und bereits ihre Umgebung mit demselben nekrotisierenden Stoff imprägniert haben, mehr oder weniger ausgedehnte Nekrose von Zellen nebst den damit verbundenen Folgeerscheinungen für den Gesamtorganismus zu veranlassen. Auf solche Weise läßt sich, wenigstens vorläufig, ungezwungen der spezifische Einfluß, welchen das Mittel in ganz bestimmten Dosen auf tuberkulöses Gewebe ausübt, ferner die Möglichkeit, mit diesen Dosen so auffallend schnell zu steigen und die unter nur einigermaßen günstigen Verhältnissen unverkennbar vorhandene Heilwirkung des Mittels erklären."

Diese Anschauung befriedigt indessen aus den verschiedensten Gründen nicht.

C. Spengler[1]) betont, es handle sich bei der Tuberkulinwirkung nicht, wie man anfangs anzunehmen geneigt war, um eine nekrotische Abstoßung und zirkuläre Zunahme nekrotisierten Gewebes um die Tuberkel, wobei das nekrotisierte Gewebe ein Hemmnis für die Tuberkelbazillenentwickelung darstelle, sondern um eine spezifische, serös-plastische Entzündung um die Tuberkel herum. Dabei mache sich stets eine exfoliative Wirkung geltend, wenn die Reaktionen stark ausfallen, d. h. bereits nekrotisch abgestoßenes Gewebe werde infolge des lebhaften serös-zelligen Affluxes weggeschwemmt und expektoriert.

In der erwähnten Darstellung von Dönitz ist zunächst der Schluß anfechtbar. Allerdings entsteht ein Entzündungsprozeß nach der Tuberkulininjektion, aber dieser gibt sich als solcher nicht etwa ohne weiteres durch das begleitende Fieber zu erkennen. Denn man kennt recht wohl lokale Entzündungsprozesse, welche fieberlos verlaufen. Und tatsächlich ist es auch für das Tuberkulin im Hinblick auf die Tuberkulosefälle, welche nach der Tuberkulininjektion keine Fieberreaktion zeigen — wir werden von solchen später noch eingehend zu sprechen haben — wahrscheinlich, daß zwar Entzündungsherde entstehen können, ohne daß sich dieselben durch allgemeine Wärmesteigerung kundgeben. Ferner kann durchaus nicht die Rede davon sein, daß die Schwere der Entzündung sich nach der Menge des Tuberkulins richtet.

Man ist geneigt, a priori anzunehmen, daß der Menge des Tuber-

---

1) C. Spengler, l. c.

kulins oder der Menge der Albumosen, welche man dem Organismus einverleibt, die Schwere der Entzündung parallel gehe. Ein Beweis ist indessen dafür nicht erbracht. Ferner ist durchaus nicht festgestellt, ob der Stärke der Entzündung die Menge der Ausschwemmung, von welch letzterer das Fieber in erster Linie abhängig sein wird, unbedingt entspricht.

Der Einzelorganismus bringt demnach, wie ich auch schon an anderer Stelle hervorhob [1]), Faktoren zur Geltung, welche die Tuberkulinwirkung durchaus nicht zu einer unbedingt gesetzmäßigen, vorher bestimmbaren Wirkung stempelt. Im einzelnen kennen wir diese Momente durchaus nicht.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche das Tuberkulin im Organismus hervorruft, wurden auf dem Kongreß für innere Medizin, 6.—9. April 1891 (Verhandlungen, J. F. Bergmann, Wiesbaden), eingehend erörtert. Fast scheint es mir, als ob diese trefflichen Darlegungen namentlich in der Neuzeit ignoriert zu werden pflegen, obwohl sie mit scharfer Kritik die einschlägigen Verhältnisse beleuchten und für manche voreilige Rückschlüsse in der ganzen Tuberkulinfrage den ausschlaggebenden Maßstab abgeben sollten.

Ziegler legte dar, daß die Kochschen Injektionen Entzündungen hervorrufen in der Umgebung des Tuberkels oder zwischen den Tuberkeln. Das Tuberkulin kann nur da wirken, wo das Blut hingelangt. Da nun der Tuberkel immer gefäßlos ist, so kann von einem Einfluß nur auf das vaskularisierte Gewebe in der Umgebung des Tuberkels die Rede sein. Es findet eine stärkere Durchfeuchtung des Gewebes durch den Exsudationsprozeß, zuweilen auch Abscheidung von Fibrin, Ansammlung von Leukocyten statt.

Beim Menschen tritt also das primäre nekrotische Absterben des tuberkulösen Gewebes nicht ein, sondern nur hämorrhagische Entzündung des Gewebes [Heubner] [2]).

Nun aber ist es außerordentlich wichtig und für die gesamte Tuberkulinwirkung charakteristisch: Die Entzündung ist außerordentlich verschieden, — je nach der Dose, den örtlichen Verhältnissen, nach individuellen Eigenheiten. Unter Umständen kann die Entzündung sehr weit gehen, es kann sich ereignen, daß sie zu einer Verflüssigung, zu einer Vereiterung des Gewebes in der Umgebung des Tuberkels führt (Ziegler).

Auf diesen Punkt werden wir auch bei der Erörterung der eventuellen Gefahren der Tuberkulinanwendung noch ein Streiflicht zu werfen haben.

---

1) Köhler, Zur Tuberkulinfrage, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 5, 1904, Heft 3.

2) Heubner, Kongreß f. inn. Med. 1891, Verhandlungen. J. F. Bergmann.

Der Tuberkel selbst wird stärker durchfeuchtet, es dringen auch Leukocyten ein, teils einkernige, teils mehrkernige, und schließlich kann er zu einem Knötchen werden, in dem die großen Zellen von der Masse der Leukocyten verdeckt werden. Aber wichtig ist, daß man, wie Ziegler hervorhebt, bei Obduktionen mit Tuberkulin Injizierter niemals alle Tuberkelherde verändert findet, sondern stets nur relativ wenige, und es gelingt oft nur mit Mühe oder auch gar nicht, Veränderungen nachzuweisen, welche mit Sicherheit als Tuberkulinwirkung erkannt werden können.

Die Ansicht Petruschkys[1]), daß das Tuberkulin Hyperämie und Nekrose an allen von Tuberkulose ergriffenen Stellen des Körpers erzeuge, ist nicht annehmbar und verträgt sich weder mit den klinischen Erfahrungen, noch mit den pathologisch-anatomischen Ergebnissen.'

Es wirkt also das Tuberkulin jeweils nur an bestimmten, besonders prädisponierten Stellen und setzt nur an bestimmten Stellen akute Entzündungen. Namentlich an den Lungen erscheint ein großer Teil des tuberkulös erkrankten Gewebes ganz unverändert (Ziegler). Im übrigen läßt sich aus den Befunden auch entnehmen, daß der Entzündung des perituberkulösen Gewebes nicht immer Veränderungen in den Tuberkeln nachfolgen, daß vielmehr dieselbe sehr oft vorbeigeht, ohne irgendwelche Veränderungen in den Tuberkeln zu hinterlassen.

Die Resorption des Tuberkels ist nun möglich, wenn der Tuberkel schließlich so weit zerfällt, daß seine einzelnen Bestandteile in die Säftemasse aufgenommen werden. Die Einkapselung ist möglich dadurch, daß in der Umgebung eine hyperplastische Hypertrophie des Bindegewebes sich einstellt. Die geschilderten Prozesse, welche in der Umgebung des Tuberkels infolge der Injektionen sich abspielen, sind nicht Vorgänge, die etwas ganz Besonderes darbieten und im Verlauf der durch Tuberkulin nicht beeinflußten Tuberkulose fehlen. Es kommen auch sonst solche Entzündungsprozesse in der Umgebung des Tuberkels vor. Es wird durch die Injektionen nur die Entzündung gesteigert, resp. sie tritt in ganz akuter und vielleicht in intensiverer Weise auf, als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Aber im einzelnen sind es genau dieselben Vorgänge, die man auch sonst sehr häufig sich abspielen sieht. Wenn es also dieselben Vorgänge sind, die nur viel akuter verlaufen, so wird man auch erwarten dürfen, daß die weiteren Veränderungen, welche sich an die Injektion

1) Petruschky, Berliner Klinik, 1904, Heft 188.

anschließen, im allgemeinen auch denjenigen entsprechen werden, die man auch bei Nichtinjizierten beobachtet (Ziegler).

Es lassen sich demnach die anatomischen Veränderungen auf Grund der Wirkung des Tuberkulins auf den Organismus dahin zusammenfassen: daß durch die Einwirkung des Tuberkulins in der Umgebung der Tuberkel und sekundär auch in den Tuberkeln selbst Veränderungen hervorgerufen werden, welche in derselben Weise auch sonst vorkommen, also einer pathologisch-physiologischen Norm entsprechen, aber bei Nichtbehandelten sich langsamer und allmählicher vollziehen, bei der Tuberkulinbehandlung dagegen rascher und energischer verlaufen.

Diese Uebereinstimmung von Tuberkulin- mit Naturheilung wurde von den meisten, so auch unter anderen von Kromeyer[1]) betont.

Im übrigen scheint allerdings der weitere pathologisch-anatomische Prozeß bei den mit Tuberkulin Behandelten sich von dem bei Nichtbehandelten dadurch zu unterscheiden, daß die Neigung zur Kalkeinlagerung bei der bindegewebigen Vernarbung bei den ersteren Fällen zurücktritt.

Petruschky[2]) sah im Kochschen Institut zahlreiche Sektionen von Tuberkulösen, die zeitweise mit Tuberkulin behandelt worden waren. Es waren in keinem einzigen Falle Verkalkungen zu bemerken. Auch eine unter Tuberkulinbehandlung geheilte Lunge eines Phthisikers aus vorgeschrittenem Stadium, der an schwerer Mischinfektion der anderen Lunge ziemlich spät nach der ersten Tuberkulinbehandlung starb, wird in der Präparatensammlung des Kochschen Instituts aufbewahrt. Diese interessante Lunge zeigt eine große Anzahl größerer und kleinerer Höhlen, die mit einem glatten, schleimhautähnlichen Gewebe ausgekleidet sind. Zwischen denselben befindet sich kaum noch normales Lungengewebe, dagegen überall dichtes, festes Bindegewebe, ohne eine Spur von Kalkeinlage.

Gehen wir nunmehr diesen pathologisch-anatomischen Veränderungen unter dem Gesichtspunkte des therapeutischen Effekts nach, so ist die Idee, das Tuberkulin „heile“ direkt, natürlich nicht haltbar.

Das Tuberkulin tritt nicht direkt mit den Krankheitsherden in Beziehung, etwa so, wie das Antitoxin das Toxin aufsucht und bindet. Das Tuberkulin wirkt vielmehr indirekt durch Vermittelung der natürlichen, zelligen Abwehrkräfte des Organismus, an welche das Mittel allein appelliert [C. Spengler][3]).

Auch Petruschky[4]) betont, zunächst sei festzuhalten, daß das

1) Kromeyer, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 8.
2) Petruschky, Ueber Heilstätten- und Tuberkulinbehandlung. Leipzig, Leineweber, 1901.
3) C. Spengler, l. c.
4) Petruschky, Berliner Klinik, 1904, Heft 188.

Tuberkulin kein direktes Heilmittel, kein Gegengift sei (wie z. B. das Diphtherieheilserum), sondern daß es Toxine entfalte, gegen welche der menschliche Körper erst die Gegengifte erzeugen soll. Es wird also dem Körper eine Arbeit zugemutet, die einen gewissen Kräftevorrat voraussetzt.

Wassermann (Diskussion zur Lungeninfusion nach Jacob, Berliner med. Gesellsch., persönliche Mitteilung) erklärte, eine theoretische Heilungsmöglichkeit könne man nur dann annehmen, wenn, was bislang gänzlich unbewiesen ist, Tuberkulin und Tuberkelbazillen sich wie Antitoxin und Toxin gegenseitig zu binden vermöchten!

Die Folge der pathologischen Prozesse nach der Durchfeuchtung und der Einwanderung der Leukocyten in den Tuberkel gestaltet sich nun so:

Entweder findet eine Abstoßung des Tuberkels nach außen statt oder eine Resorption, und dann erfolgt eine Heilung des Geschwürs, resp. des Defekts durch Wundheilung. Oder aber es findet Abkapselung des Tuberkels statt. Hierbei kommt es in seiner Umgebung zu produktiven Entzündungen und, falls keine Resorption stattfindet, so wird er doch von der Umgebung abgeschlossen.

Daß sich der Tuberkel selbst in gesundes Gewebe umwandelt, ist nicht wahrscheinlich, weil die Tuberkelbazillen durch das Tuberkulin ja nicht getötet werden. Solange aber in den Tuberkeln Tuberkelbazillen liegen, ist nicht zu erwarten, daß im Innern die zelligen Elemente des Tuberkels eine andere Entwickelungsrichtung einschlagen.

Es ist nun eine Entfernung des Tuberkels, dessen Umgebung erweicht ist, natürlich nur an Orten möglich, die an der Oberfläche gelegen sind, oder an dieselbe angrenzen, in der Haut, den Schleimhäuten, der Lunge, vorausgesetzt, daß der Herd mit den Bronchien in Verbindung steht oder im Laufe der Erweichung in die Bronchien einbricht. Sie ist unmöglich, sobald es sich um tiefliegende Herde handelt. In diesem Falle kann also nur die Resorption oder eine Einkapselung eine Heilung herbeiführen. Es sind also örtliche Heilungsvorgänge, die sich an die Tuberkulininjektion anschließen, pathologisch-anatomisch denkbar und wahrscheinlich (Ziegler).

Auch geht aus histologischen Untersuchungen von Rindfleisch, Schimmelbusch u. a. hervor, daß die durch das Mittel entstehende Entzündung in ihrem weiteren Verlauf zu einer ähnlichen Vernarbung größerer Partien, wenigstens der tuberkulösen Herde führt, wie bei der natürlichen Heilung der Tuberkulose [vgl. Heubner[1])].

Am günstigsten liegt der Fall, wenn, wie das etwa im Darm ge-

---

1) Heubner, l. c.

schieht, eine Erweichung des Tuberkels, resp. eine Erweichung seiner Umgebung eine Ausstoßung des Tuberkels herbeiführt. Die Wunde kann sich alsdann reinigen und darnach heilen. Die örtliche Heilung von Tuberkelherden ist aber durchaus nichts seltenes, örtliche Heilung insbesondere von Darmgeschwüren kommt sehr häufig vor. Bei Injizierten entsprechen die Geschwüre, falls Heilungsvorgänge sich eingestellt haben, dem Bilde, das man auch sonst findet. Allerdings ist es wahrscheinlich, daß der örtliche Heilungsprozeß durch die Injektionen beschleunigt werden kann, daß er infolge der Injektionen an Orten auftritt, an denen er sonst in derselben Zeit nicht aufgetreten wäre, wenn man nicht injiziert hätte (Ziegler).

Ähnlich können in inneren Organen durch Resorption Heilungsvorgänge angebahnt werden.

Damit wäre im großen und ganzen eine Richtschnur für unsere Vorstellung der pathologisch-anatomischen Vorgänge unter dem Einfluß des Tuberkulins auf den Organismus gegeben. Aus den mannigfachen Einzelheiten, die zu diesem Kapitel mitgeteilt sind in der Literatur, hebe ich nur wenige Beobachtungen hervor.

Speziell in der Wirkung des Tuberkulins auf die Drüsentuberkulose der Kinder herrscht eine gewisse Unklarheit.

Wenn Koch für Meerschweinchen hervorhebt, daß auch die geschwollenen Lymphdrüsen sich verkleinern, und der Prozeß zum Stillstand kommt, so finden sich für die Tuberkulinwirkung auf die Drüsentuberkulose der Kinder Angaben von Epstein[1]), Senator[2]), Péan[3]), König[4]), Rosenbach[5]), Köhler[6]), Wolff[7]), nach denen eine Anschwellung von einzelnen Drüsen gleichzeitig mit Schmerzhaftwerden derselben unter dem Einflusse des Tuberkulins eintritt. Bergmann[8]), Mikulicz[9]), Weber[10]), Petersen[11]) sahen eine vorübergehende oder auch andauernde Verkleinerung, ein Einschrumpfen von Drüsen im Laufe der Behandlung. Doch waren diese Erfahrungen sehr vereinzelt und vermochten die Beobachter nicht von einem Nutzen des Tuberkulins für die Drüsentuberkulose zu überzeugen [Heubner[12])].

Auch möchte ich noch kurz die Darstellung Biederts[13]) er-

---

1) Epstein, Prager med. Wochenschr., 1891, Nr. 1 und 2.
2) Senator, Klinisches Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.
3) Péan, Bull. med., 95, 1890. Ref. Deutsch. med. Wochenschr., 1890, Nr. 50.
4) König, Klin. Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.
5) Rosenbach, Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 49.
6) Köhler, Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 47.
7) Wolff, Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 50.
8) v. Bergmann, Klin. Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.
9) v. Mikulicz, ibid. S. 388.
10) Weber, ibid. S. 563.
11) Petersen, ibid. S. 619.
12) Heubner, Verhandlungen des Kongresses f. innere Medizin, 1891.
13) Biedert, Deutsche Medizinal-Ztg., 1891, vergl. auch Heermann, Zeitschr. f. Krankenpflege, Bd. 26, 1904.

wähnen, welcher von dem prinzipiellen Unterschiede zwischen der herdförmigen Lokaltuberkulose einerseits und der disseminierten miliaren Tuberkulose andererseits ausgeht. Während in der letzteren nur eigentliches Tuberkelgewebe mit den Tuberkelbazillen als ursächlichen Bestandteilen die krankhaften Veränderungen darstellt, kommt bei der ersteren eine entzündliche Zellwucherung von anderer als jener spezifischen Natur hinzu, in welcher die Tuberkelmasse eingelagert ist. Die Umschließung der bazillären Bildung durch den zelligen und auch faserigen Wall, der die Bazillenwucherung gegen den übrigen Organismus und seinen Saftstrom abschließt, erschien als die Kraft, welche den Prozeß lange oder dauernd an eine Region des Körpers fesselt und so den tuberkulösen Herd bildet gegenüber der hier- und dorthin sich ausstreuenden Miliartuberkulose, deren Bildung voraussetzt, daß die Bazillen durch Lymph- und Blutwege in den Saftstrom gelangt sind. Das weitere Schicksal der lokaltuberkulösen Herde hängt nun davon ab, ob die Reaktionskraft des befallenen Organismus hinreicht, in dem umschließenden Gewebe eine so kräftige Zell- und Bindegewebsneubildung zu erzeugen, daß eine für die Bazillen unangreifbare narbige Einkapselung entsteht. Dieses einschließende Gewebe ist es nun, worauf das Tuberkulin wirkt. Es erzeugt hier eine lokale Hyperämie mit Auswanderung weißer Blutkörperchen.

Biedert meint nun, auf die Menge und Häufigkeit des injizierten Tuberkulins werde es ankommen, ob aus dieser aktiv erzeugten lokalen Hyperämie ein Zerfall oder eine bindegewebige Verstärkung des den tuberkulösen Herd umgebenden Gewebes erfolgen wird.

Wir haben gesehen, daß das Zustandekommen der beiden letztgenannten Prozesse nicht ohne weiteres mit Menge und Häufigkeit des injizierten Tuberkulins in Verbindung gesetzt werden darf.

b) Pathologisch-anatomische Grundlagen der Tuberkulingefahren.

Haben wir in Kürze die inneren Vorgänge im Organismus nach der Einverleibung des Tuberkulins beleuchtet, so ist zweckmäßig, einen Ausblick auf die pathologisch-anatomische Grundlage der Gefahren dieser Tuberkulinwirkung anzufügen. Inwieweit diese klinisch von Wichtigkeit sind, wird uns später zu beschäftigen haben.

Fragen wir zunächst: Können bei den geschilderten pathologisch-anatomischen Veränderungen Schädigungen des Organismus auftreten?

Eine Zerstörung der Tuberkelbazillen findet, wie gesagt, nach der Tuberkulineinwirkung im Organismus nicht statt. Es kann infolgedessen bei der Erweichung des Tuberkels, resp. seiner Umgebung und

bei der Ausstoßung des Tuberkels eine Resorption von Tuberkelbazillen und eine Aufnahme derselben in die Lymphgefäße auftreten, zumal die Bazillen von Wundflächen absorbiert werden können.

In diesem Sinne hat Baldwin[1]) die Gefahr der Tuberkulinwirkung betont bei bestehenden ausgedehnten oder vorgeschrittenen Läsionen, namentlich bei Komplikation mit anderen Infektionen, Nieren- und Darmerkrankungen.

Diese Gefahr wird bei Herden in den inneren Organen größer sein, als an Stellen, an denen die Entfernung des abgestoßenen Tuberkels leicht geschehen kann, wie etwa im Darme. Es wird in den inneren Organen der Tuberkelbazillus, der früher vielleicht in dem verhältnismäßig trockenen Gewebe ruhig dagelegen hat, in ein mehr verflüssigtes Gewebe gelangen, und jetzt ist die Wahrscheinlichkeit, daß er resorbiert wird, größer geworden (Ziegler).

Natürlich ist auch die Verbreitung auf dem Blutwege denkbar, wenn die Erweichungsherde in der Nähe von venösen Gefäßen liegen, wie z. B. bei den Bronchialdrüsen.

Ferner ist denkbar, daß der Erweichungsherd in eine Höhle hineinbricht, z. B. in die Pleura, in das Pericardium. Auf diese Weise kann in diesen Häuten eine Verbreitung der Tuberkelbazillen entstehen. Bei einem Einbruch der bazillenhaltigen Zerfallsmassen in die Bronchien besteht die große Gefahr der Aspiration in bisher freie Teile des Respirationsapparates oder des Verschluckens und der Verschleppung auf die Schleimhaut des Darmkanales. Es kann auf diese Weise Unterleibstuberkulose zustande kommen.

Zweifellos kommen solche bedauerlichen Entwickelungen vor und sind durch klinische Beobachtungen belegt [vgl. dazu Nourney[2])].

Es ist allerdings hervorzuheben, daß keinenfalls jeder verschleppte Tuberkelbazillus einen metastatischen Tuberkel bildet, ebensowenig wie jeder aspirierte Tuberkelbazillus eine Lungentuberkulose hervorruft. Die Gesetze der Bazillendissemination sind noch sehr dunkel, vor allen Dingen wissen wir kaum etwas von den Bedingungen, bei welchen eine solche geschehen muß. Wir wissen auch nicht, unter welchen Bedingungen der Tuberkelbazillus im Organismus zu Grunde gehen muß. Trotzdem ist aber die Möglichkeit der Neuinfektion auf metastatischem Wege unzweifelhaft vorhanden.

Es gehört hierher ein von Ziegler[3]) beobachteter Fall, in dem es sich um pericardiale Tuberkulose handelte. Die pericardialen Tuberkel waren in Pusteln umgewandelt, die zu einem großen Teile

1) Baldwin, Journ. of Amer. Assoc., 1904. Nr. 22.
2) Nourney, Dtsch. Medizinal-Ztg., 1903, Nr. 14, und 1904, Nr. 8.
3) Ziegler, l. c.

geplatzt waren, so daß kleine Geschwüre entstanden waren, die Tuberkelbazillen enthielten. Es hatte eine außerordentlich reichliche, frische miliare Eruption in den serösen Häuten stattgefunden. Ziegler hatte den Eindruck, daß die Erweichung einzelner Herde und ihr Einbruch in die betreffende Körperhöhle zur Verbreitung des Prozesses beigetragen hatte. — Ähnliche Befunde sind mehrfach mitgeteilt worden.

Eine kurze Besprechung verdienen auch die Wirkungen des Tuberkulins auf die reine Tuberkulose der serösen Häute des Gehirn- und Rückenmarkskanals. Durch die Hervorrufung bezw. die Steigerung von Entzündungszuständen in dem von so starren Wandungen umgebenen Raume entstehen Druckerhöhungen, die bedenkliche Folgen zeitigen (vergl. dazu Nourney). Auch scheint gerade hier eine besondere Neigung zu miliarer Verbreitung zu bestehen. Ein Fortschritt von tuberkulösen Eruptionen auf die Meningen nach Tuberkulininjektion kann vielleicht auch leicht von einer Iristuberkulose aus eintreten [Falkenberg][1]).

Es ist ferner denkbar, daß auf dem flüssigeren Nährboden eine stärkere Vermehrung der Tuberkelbazillen stattfindet, als vorher. Zur Stütze dieser Anschauung führt Ziegler[2]) die Beobachtung von Nauwerck an, daß in fungösen Granulationen der Gelenke auffallend viele Tuberkelbazillen gefunden werden, also an Orten, wo man sonst sehr wenige findet, so daß es möglich ist, daß eine stärkere Vermehrung der Tuberkelbazillen unter diesen Verhältnissen eintritt.

Weiterhin kann die in der Umgebung des Tuberkels entstehende Entzündung an sich dem Kranken schädlich sein. Wenn man nun auch solche Entzündungsherde überaus häufig bei allen Phthisikern findet, so daß darin nicht unbedingt eine Tuberkulinwirkung zu erblicken ist, so besteht zweifellos in der Beschleunigung und der vermehrten Intensität solcher Prozesse unter dem Einfluß der Tuberkulininjektionen eine gewisse Gefahr für das Individuum.

Bei bestehenden Ansätzen zur miliaren Tuberkulose ist ohne Zweifel die Gefahr erhöht.

Darin bestände also die Kehrseite: Wie durch den unter der Tuberkulineinwirkung in der Raschheit und Intensität gesteigerten Prozeß eine örtliche Heilung befördert werden kann, so kann auch die Gefahr der Propagation gesteigert werden.

Wenn von einigen Autoren, namentlich in letzter Zeit, von einem „Märchen“ der Miliartuberkulose gesprochen wird, so muß nach-

---

1) Falkenberg, Inaugural-Dissertation, Tübingen 1901.
2) Ziegler, l. c.

drücklich betont werden, daß von einem solchen, einer Phantasie, füglich nicht geredet werden sollte, da die pathologisch-anatomischen Grundlagen für eine solche Bazillenverbreitung tatsächlich vorhanden sind, und die Infektion des Blutes möglich ist. Auf die klinische Beobachtung solcher Ereignisse kommen wir noch zurück.

Heubner[1]) betont für die Lungentuberkulose der Kinder, daß dieselbe im früheren Kindesalter, vor der zweiten Dentition, fast ausnahmslos eine von den Bronchialdrüsen fortgeleitete sei. Auch Henoch[2]) erklärt: „Die Tuberculosis incipiens des Kindes finden wir nicht in der Lunge.“ Die Kapsel der Drüsen verlötet mit der Umgebung, der tuberkulöse Prozeß geht auf letztere über, und es kommt entweder zum chronischen Fortschreiten der Tuberkulose in den angegriffenen Lungenlappen oder zum Durchbruch in die Bronchien, Blutgefäße, den Ductus thoracicus, die Pleurahöhle und zu den entsprechenden akuten Prozessen der käsigen Lobulär- oder Lobärpneumonien oder der akuten Miliartuberkulose. Auch im ersteren Fall, der zunächst chronisch umschriebenen Lungentuberkulose, besteht nach Heubner fortwährend die Gefahr einer unvorhergesehenen akuten schlimmen Wendung im Sinne der Vorgänge der zweiten Kategorie. Die Möglichkeit, daß eine solche Gefahr durch die immerhin gewebserweichenden Entzündungsvorgänge, welche das Tuberkulin hervorruft, direkt herbeigeführt werden kann, ist ganz zweifellos vorhanden.

Es gehört hierher z. B. der von Rumpf[3]) veröffentlichte Fall. Heubner hält demnach ausdrücklich beim sicheren Bestehen tuberkulöser Herde in der Lunge dies für eine Kontraindikation gegen die Anwendung des Tuberkulins.

In ähnlicher Weise sieht Orth[4]) die Vorbedingungen für die Wirkung des Tuberkulins im kindlichen Organismus als recht ungünstig an im Hinblick auf die Neigung der Kinder zur akuten disseminierten Miliartuberkulose.

Hinzufügen will ich an dieser Stelle, daß Demme[5]) die ersten klinischen Erscheinungen der Tuberkulose des Kindesalters in 42,5 Proz. der Fälle in den Knochen, in 35,8 Proz. in den peripheren Drüsen fand. Der Prozentsatz der Drüsentuberkulose ist aber sicher noch höher, wenn innere Drüsentuberkulose diagnostizierbar wäre.

Wenn Ziegler geneigt ist, die Verhältnisse bei der Darmtuberkulose für meist günstig anzusehen, da die Entfernung

---

1) Heubner, l. c.
2) Henoch, Klin. Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891, S. 197.
3) Rumpf, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 3.
4) Orth, Klin. Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.
5) Demme, Verh. der 1. Vers. der Gesellsch. für Kinderheilkunde. Freiburg 1883.

des Tuberkels aus dem Körper leicht von statten gehe, so kann andererseits die pathologisch-anatomische Möglichkeit der inneren Perforation nicht von der Hand gewiesen werden. Hierher gehört der Fall B. Fränkels[1]), bei dem bei einer N.B. klinisch latenten Darmtuberkulose am 24. Tage der Behandlung (12 Injektionen bis 1 ctg) eine Perforation stattfand und tödliche Peritonitis herbeiführte.

Virchows[2]) Kritik der Tuberkulinwirkung hat bekanntlich 1891 besonderes Aufsehen hervorgerufen, und vielleicht ist es nicht ganz unberechtigt gewesen, daß man dem großen Pathologen den Vorwurf machte, er habe manche Erscheinungen in übertriebener Abneigung gegen das neue Verfahren diesem voreilig nnd mit Unrecht in die Schuhe geschoben. Dennoch sind seine Befunde wichtig genug, um sie heranzuziehen. Virchow betonte, daß durch die Mortifikation des in der Nähe von Tuberkeln gelegenen Gewebes, insbesondere des jungen Granulationsgewebes älterer Geschwürsflächen, zum Teil auch älterer fibröser Neubildungen eine Gefahr entstehe in Gestalt der stärkeren Vergrößerung von Lungenhöhlen und der Perforation von Darmgeschwüren. Gegen die starke fluxionäre Hyperämie mit Ödem, die hämorrhagischen Vorgänge, die stark entzündlichen Prozesse, teils exsudativer, teils infiltrativer, teils proliferierender Art, und unter diesen die sekundären Entzündungen der Lungen, gegen die sekundären Eruptionen neuer miliarer und submiliarer Tuberkel, die er bei länger Behandelten fand, hegte Virchow nicht unberechtigte Zweifel hinsichtlich ihrer Harmlosigkeit für den tuberkulösen Organismus.

Damit wollen wir die Erörterungen über die pathologisch-anatomischen Grundlagen für die Wirkung des Tuberkulins im Organismus abschließen. — Wir sahen bisher, wenn wir kurz zusammenfassen, wie sowohl über die biologischen Eigenheiten des Tuberkelbazillus selbst, wie über die eigentlich wirksamen Faktoren des Tuberkulins noch keine volle Einigung erzielt ist. Wir sahen ferner, daß die Wirkungen des Tuberkulins im Organismus durchaus keinen von vornherein bestimmbaren, gesetzmäßigen Ablauf nehmen, da die Bedingungen zur Entfaltung der aktiven Prozesse in hohem Grade von individuellen Lebenseigenschaften des Organismus abhängig sind. Ferner liegt es in der Natur der tief eingreifenden Veränderungen, daß sie pathologische Prozesse bedingen können, welche dem Organismus gefährlich werden können, da die Wirkungen des Tuberkulins zwar den Typus der Naturheilung nachahmen, und nicht etwa eine besondere Eigenheit der Heilung darstellen, aber mit gesteigerter

1) B. Fränkel, Klin. Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891, S. 259, 260.
2) Virchow, ibid.

Intensität und gesteigerter Raschheit. Auf diese Art des Wirkungsprozesses können aber wiederum auf der anderen Seite Heilungsprozesse eingeleitet werden an lokalen tuberkulösen Herden, gegen welche die natürlichen Verhältnisse möglicherweise nicht mehr eine Reduktion geltend zu machen imstande sind. —

IV. Klinischer Teil.

a) Einleitung.

Klinische Erfahrungen pflegen Anhängerschaft und Gegnerschaft als zwei entgegengesetzte Pole hervorzurufen, wenn es gilt, einer neuen Methode oder Theorie zum Leben oder zum Untergang zu verhelfen. Es wird dabei leicht übersehen, daß die Gesetze alles biologischen Geschehens, die wir mit unserem menschlichen Verstande aus den Erscheinungen herauslesen, keine einfachen, unkomplizierten sind, sondern meist äußerst verwickelte, beeinflußbar durch allerhand Faktoren, die uns noch unbekannt sind, und darüber hilft denn auch der bekannte Spruch nicht hinweg, daß Ausnahmen die Regel bestätigten.

Die klinischen Erfahrungen über die Wirkung des Tuberkulins im Organismus sind sehr reichhaltig — und verschiedenartig; einmal führte die erste Tuberkulinära im Anschluß an Kochs erste Veröffentlichung über das neue Mittel gegen die Lungenschwindsucht zu einem wahren Tuberkulintaumel, der zweifellos vielen Tuberkulösen das Leben gekostet hat, dann trat in den letzten Jahren eine allmählich zunehmende Neigung hervor, durch Anwendung gemäßigter Dosen in sorgfältig ausgesuchten Fällen die Wirkung des Tuberkulins im Organismus zu erproben, und zuletzt kommen noch die Erfahrungen einiger weniger Autoren hinzu, die etwa in der Zeit von 1891 bis 1900 in der Stille mit Tuberkulin gearbeitet haben. Es könnte somit wohl als wahrscheinlich gelten, daß einmal durch die nahezu unterschiedslose Anwendung des Mittels im Anfange die möglichen Grenzen für eine gefahrlose und maßvolle Verwendung festgestellt wären, daß andererseits bei dem milderen Vorgehen in den letzten Jahren einheitliche Resultate gewonnen wären.

Leider ist ein solcher Schluß nicht als berechtigt anzuerkennen, und das liegt daran, daß wir gerade bei dem Tuberkulin mit der Individualität des Organismus zu rechnen haben, für die wir noch keine ausreichenden Gesetze, noch keinen Maßstab besitzen. Es ist wahrscheinlich, daß die im allgemeinen schon bestehende Schwierigkeit, die inneren Prozesse nach einem Eingriff medikamentöser und in noch ausgedehnterem Maße chirurgischer Art in ihren Einzelheiten hinsichtlich ihres Fortganges mit Bestimmtheit vorauszusehen, bei tuberkulösen Personen in besonderem Maße vorhanden ist.

Finden wir doch auch, daß z. B. klimatische Einflüsse bei anscheinend ganz ähnlich liegenden Tuberkulosefällen sehr verschiedenartig sich geltend machen. Sehen wir auf der einen Seite, daß Lungentuberkulöse für Erkältungskrankheiten besonders disponiert erscheinen, so stimmt das für andere durchaus nicht. Fühlen sich manche Lungenkranke nur in weichem Klima wohl und zeigen einen auffallenden Rückgang ihrer Erscheinungen, so ist anderen wieder das schärfere Klima besonders zuträglich, das Punctum saliens bleibt dann nur die Bedingung der reinen Luft. Wir können diese eigenartigen Beobachtungen, die freilich nur für fieberfreie, torpide, nicht mehr für leicht fiebernde und akute bezw. subakute Lungentuberkulosen gelten, nicht scharf erklären.

Es sind solche Dinge abhängig von der individuellen Widerstandskraft und der Reaktion des Einzelorganismus auf das Eindringen der Infektionsnoxe.

In gleicher Weise aber ist die Reaktion des tuberkulösen Organismus auf Tuberkulin außerordentlich verschiedenartig, was wir später noch eingehend erörtern werden. Auch wissen wir vorläufig, wie erwähnt, noch nicht, in welchem Verhältnis Fieberreaktion zum lokal-pathologischen Prozeß steht, so daß von vornherein die Ansicht von Götsch zurückgewiesen werden muß, welcher anfangs empfahl, durch jede Injektion eine Temperatur bis zu 37,7° zu erzwingen, weil die Injektionen sonst unwirksam blieben, also keine Leukocytose in dem perituberkulösen Gewebe erzeugten. Welcher Sterbliche hat das gesehen? —

In dieser verschiedenartigen Reaktion, in der nicht vorher bestimmbaren Beeinflussung der vorhandenen pathologischen Prozesse im Organismus liegt natürlich eine gewisse Gefahr, welche die Pflicht der Vorsicht im Einzelfalle steigert. Welche pathologisch-anatomischen Veränderungen eintreten können, haben wir im dritten Teile unserer Abhandlung erörtert, welche aber eintreten müssen, das kann im allgemeinen für herdförmige Lungentuberkulosen nicht vorausgesagt werden. Bei welchen Arten von Fällen der Fortschritt zur pathologischen Ausbreitung mit einiger Wahrscheinlichkeit zu erwarten ist, das wird den von einigen Seiten aufgestellten und noch zu erörternden Kontraindikationen zu entnehmen sein.

b) Allgemeine klinische Erscheinungen, Nebenerscheinungen und die Berechenbarkeit der Tuberkulinwirkung.

Lehnen wir nun die Darstellung der klinischen Erfahrungen an die pathologisch-anatomischen Erörterungen an, so wird es zweckmäßig sein, zunächst die allgemeinen klinischen Erscheinungen zu beleuchten, welche der Entzündungsvorgang im Organismus im Ge-

folge hat. Diese mannigfachen Symptome scheinen mir allerdings unmöglich auf den reinen Entzündungsvorgang bezogen werden zu können, vielmehr mit den damit verknüpften Ausschwemmungsprozessen, welche nach Art einer Intoxikation auf den Organismus wirken, in engster Beziehung zu stehen.

Der Beginn der Reaktion ist gar nicht selten ein stürmischer, das ganze Befinden des Kranken im höchsten Grade angreifender. Es stellt sich in typischen Fällen Schüttelfrost mit nachfolgendem intensiven Hitzegefühl und häufig mit profusem Schweißausbruch ein. Allgemeines Unwohlsein, ein ausgesprochenes Krankheitsgefühl, meist mit heftigen Kopfschmerzen, gehört zur Regel, das um so unangenehmer ist, je höher das Fieber steigt, und je länger die Reaktion andauert. Hammer[1]) betont sogar, in den schwereren Fällen steigere sich die allgemeine Hinfälligkeit bis zur absoluten Unfähigkeit zu gehen oder sich überhaupt aufrecht zu erhalten. Derselbe Beobachter berichtet von leichten Kollapserscheinungen oder auch „völliger Ohnmacht“ in seltenen Fällen. Der Krankheitseindruck ist oft ein sehr schwerer, der Schlaf ist häufig gestört, und Neigung zu einer allgemeinen Aufgeregtheit gibt sich kund.

Auch in der Heilstätte Belzig, wo das Tuberkulin eine große Rolle spielt, hat man sich wohl kaum unangenehmen Ereignissen entziehen können, denn trotz der Ableugnung letzterer geht man dort nach Löwenstein und Rappoport[2]) dazu über, „bei hohen Temperaturen, begleitet von hochgradigen, subjektiven Beschwerden des Kranken“ durch Gaben von Antipyreticis die Reaktion zu unterbrechen. Es müssen demnach doch auch in Belzig, wie nicht wunderbar ist, „hochgradige subjektive Beschwerden des Kranken“ beobachtet sein!

Bandelier[3]), ein begeisterter Anhänger des Tuberkulins, meint, wohl etwas euphemistisch, daß „gewisse Unbequemlichkeiten“ vorkämen und „sich nicht ganz vermeiden“ ließen. Als unzulässig ist Köppens[4]) lakonischer Satz anzusehen: „Um eine Diagnose sicher zu stellen, muß mancher Patient Unannehmlichkeiten mit in den Kauf nehmen; weshalb nicht auch hier, wo es sich neben dem Fieber nur um vorübergehende nervöse Beschwerden handelt.“ Solche Ausdrucksweise ist unwissenschaftlich, da es sich gar nicht um „nervöse“ Beschwerden handelt, und oberflächlich.

Ich habe bei einer leichten, fieberlosen tuberkulösen Spitzenaffektion eine Temperatursteigerung bis 41 ° gesehen, unter Auftreten eines

---

1) Hammer, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose von L. Brauer, Bd. 1, Heft 4.

2) Löwenstein und Rappoport, Zeitschrift für Tuberkulose, Bd. 5, Heft 6, 1904.

3) Bandelier, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose von L. Brauer, Bd. 2, Heft 4.

4) Köppen, ibidem, Bd. 2, Heft 3.

schweren Fieberdeliriums, in dem der Kranke einem Maniakalischen glich, unter verworrenen Reden und wüstem Toben mit gezogenem Taschenmesser auf den Korridor der Anstalt stürmte und nur mit großer Mühe besänftigt werden konnte. Die injizierte Dosis betrug $^1/_{10}$ mg.

Pickert[1]) betont, daß, wenn man auch im allgemeinen Reaktionsfieber und Allgemeinerscheinungen in mäßigen Grenzen bleiben sehe, Ausnahmen von dieser Regel bedauerlicherweise nicht so selten seien. Nicht so seltene Ausnahmen — das ist doch wohl ein Widerspruch in sich selbst; kommen bestimmte Dinge „nicht so selten" vor, so handelt es sich auch nicht um „Ausnahmen"! —

Als Beispiel stärkster Reaktion erwähnt Pickert einen Fall: Fieber 3 Tage hindurch bis fast 40°, schwerste Allgemeinerscheinungen mit Erbrechen und kollapsartigen Zuständen, Gewichtsabnahme in 6 Tagen von 4 kg, und dies alles nach Injektion von $^1/_2$ mg bei einem ganz leicht erkrankten, sich fast noch gesund fühlenden Herrn, der noch vollkommen seinem anstrengenden Dienst gewachsen war.

Smidt[2]) berichtet aus dem Eppendorfer Krankenhause von einem Tuberkulinversuche an einem Manne, der an Lepra litt, bei dem aber gleichzeitig der Verdacht einer nebenher bestehenden Lungentuberkulose nicht von der Hand gewiesen werden konnte, in der Überlegung, daß über günstige Erfolge solcher Kuren an Leprösen verschiedentlich berichtet ist, und auch gleichzeitig eine gute Einwirkung auf den vermuteten tuberkulösen Prozeß erwartet werden konnte. Auf $^1/_2$ mg Tuberkulin reagierte der Patient, dessen Abendtemperaturen sich nie über 37° erhoben hatten, mit 37,4° ohne subjektive Erscheinungen. 4 Tage später erhielt er 1 mg. Nach 36 Stunden Anstieg der Temperatur auf 38,1. Patient klagte über Mattigkeit, Unruhe und Kopfschmerzen. Leichte subfebrile Temperaturen hielten darnach $1^1/_2$ Wochen an. Nach der Abfieberung wurde die Injektion von 1 mg wiederholt. Nach 24 Stunden Brechreiz, starke Abgeschlagenheit und Unruhe. Die Temperatur stieg auf 39,5°. Seit der Zeit ist Patient nie wieder fieberfrei geworden; weitere Injektionen hat er natürlich nicht mehr erhalten. Das Fieber nahm allmählich einen remittierenden Charakter mit abendlichen Spitzen um 39° an, und es ging nun mit dem Kranken entschieden schneller abwärts. Bei der etwa 6 Monate später vorgenommenen Obduktion fand sich neben ausgedehnten leprösen Veränderungen eine Tuberkulose beider Oberlappen und des Mittellappens der rechten Lunge. Smidt hatte den Eindruck, daß die Tuberkulininjektionen erst den Anstoß zu der rapiden Entwickelung des tuberkulösen Prozesses gegeben hatten.

Von Allgemeinerscheinungen ist ferner noch zu erwähnen

1) Pickert, Münch. med. Wochenschr., Nr. 43, 1903.
2) Smidt, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 18.

die fast ausnahmslos vorhandene Appetitlosigkeit, häufig mit Uebelkeit und Brechneigung verbunden. Hammer erwähnt dazu noch allgemeine Leibschmerzen ohne oder mit gleichzeitig einsetzenden Durchfällen.

Es beanspruchen in nicht seltenen Fällen gerade die Allgemeinerscheinungen eine hohe Bedeutung, und zwar um so mehr, wenn die Temperatursteigerungen sich in sehr mäßigen Grenzen halten.

Pickert[1]) weist mit Recht darauf hin, daß eine Reaktion sehr wohl vorhanden sein könne, während die gemessene Temperatur weniger als $^1/_2{}^0$ Steigerung beträgt. In 2 Fällen nahm Pickert z. B. auch eine Reaktion an trotz einer Temperatursteigerung von nur 0,4°. Einer von diesen Patienten hatte das Temperaturmaximum anscheinend in der Nacht durchgemacht, und die am Morgen gemessene Temperatur von 0,4° gegenüber der früher vorhandenen lag schon im abfallenden Schenkel der Temperaturkurve, der andere Patient mit 0,4° Temperatursteigerung hatte so ausgesprochene Allgemeinerscheinungen, daß an dem positiven Ausfall der Reaktion nicht zu zweifeln war.

Die Veränderungen seitens der Lunge nach der Tuberkulininjektion sind im allgemeinen gering. Der häufig auftretende Reizhusten verschwindet meist mit dem Ablaufen der Reaktion von selbst. Verhältnismäßig selten lassen sich in dem vorher bazillenfreien Auswurf als Resultat der Injektion Bazillen nachweisen.

Von seiten des Herzens wird nicht selten Herzklopfen beobachtet, das manchmal in typischen tachykardischen Anfällen auftritt. Pauly[2]) warnt vor der Anwendung des Tuberkulins bei Herzfehler, da er einen bedrohlichen Zwischenfall erlebte.

Die sonstigen beobachteten **Nebenerscheinungen** lassen sich nun übersichtlich in folgender Weise gruppieren:

1) Hauterscheinungen. Schmerzhafte Infiltration der Injektionsstelle mit Rötung, erysipelatös oder erythematös„ eventuell mit Beteiligung benachbarter Lymphdrüsen, sehr selten Abscedierung, Herpes facialis, Exantheme mit oder ohne Abschuppung, universelle papulöse Roseola, urticariaähnliche Exantheme, verschiedenartige Erythemformen, neue tuberkulöse Schleimhauteruptionen.

2) Organerscheinungen. Milzschwellungen mit oder ohne Druckempfindlichkeit, Leberschwellung, gastrische und intestinale Störungen, Nierenerscheinungen, häufiger in Form von Polyurie, als Verminderung der Harnmenge, febrile Albuminurie, sehr selten Hämaturie, Peptonurie, Diazoreaktion, Herzdelirium, Änderung des Atemtypus, Kehlkopfstenose (bei Phthisis laryngea; mehrere Fälle von notwendiger Tracheotomie!), Hämoptyse.

---

1) Pickert, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 4, Heft 1.
2) Pauly, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, Nov. 1904.

3) Erscheinungen des Nervensystems: Veränderungen in der Sensibilität, der Reflexe, der Motilität.

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, die ich auf Grund der Hammerschen ausführlichen Mitteilungen vorgenommen habe, daß es sich um eine außerordentliche Mannigfaltigkeit in den möglichen und klinisch beobachteten Folgezuständen der Tuberkulineinwirkung handelt. Erklärlich werden diese Beobachtungen, wenn wir die pathologisch-anatomischen Vorgänge, die wir erörtert haben, uns vor Augen halten. Für das eventuelle Vorkommen aber ist nicht etwa die Dosis $^1/_{20}$ oder $^1/_{10}$ mg etc. allein ausschlaggebend.

Auch ist ein Parallelismus zwischen den Nebenerscheinungen und den objektiven Lungenveränderungen nicht gesetzmäßig nachweisbar.

Meist tritt in dem einen Falle dieses Symptom, im anderen jenes mit größerer Schärfe und Hartnäckigkeit hervor. Auch ist die Zahl derjenigen Fälle nicht gering, welche fast ohne Beschwerden die Reaktion überstehen. Indessen fand ich beim genauen Studium der Frage und bei ausführlichem Befragen des Injizierten meist die Beschwerden doch zahlreicher, als man auf den ersten Blick glaubt.

Ich habe an dieser Stelle der neuerdings von Freymuth[1]) in Breslau unternommenen Versuche zu gedenken, welcher durch Darreichung von Tuberkulinpillen die Reaktion abzuschwächen bestrebt ist.

Koch erklärte die innerliche Darreichung des Tuberkulins für unzweckmäßig; Freymuth glaubt, die Wirkungslosigkeit lasse sich aufheben durch vorhergehende Neutralisierung des Magensaftes. Er fand nun bei seinen diagnostischen Versuchen eine ziemlich konstante Beziehung zwischen der per os-Wirkung und der Injektionswirkung. Die erstere ist offenbar schwächer und beugt unliebsamen Erfahrungen, welche durch Höhe und Heftigkeit bedingt sind, vor. Jedoch scheint die Wirkung des Tuberkulins, wenn man dasselbe innerlich darreicht, einen guten Indikator für die zu erwartende Wirkung nach der Injektion abzugeben. Uebrigens wurden auch bei der neuen Methode protrahierte Reaktionen beobachtet. Freymuth sah 3mal achttägige recht beträchtliche Fieberzustände, so daß ausdrücklich die Methode „auch als absolut harmlos“ nach Freymuth „nicht zu bezeichnen“ ist.

Ich bin zur Zeit mit ähnlichen Versuchen eingehend beschäftigt, ohne schon ein abschließendes Urteil abgeben zu können.

Haben wir in der Hauptsache von allgemeinen Symptomen bisher geredet und der in der Literatur verzeichneten beobachteten Einzelerscheinungen gedacht, so wird die Sache noch ernster, wenn wir

---

1) Freymuth, Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 2.

auf die Ausgänge der Reaktionserscheinungen unseren Blick werfen.

Heubner[1]) erzählte von 2 Fällen von Miliartuberkulose im Anschluß an Tuberkulininjektionen bei drüsenkranken Kindern, so daß er sich veranlaßt sah, zur größten Vorsicht zu mahnen. Was ein Kliniker wie Heubner beobachtet hat, können und müssen wir als eine wissenschaftliche klare Erkenntnis hinnehmen, aus der wir für unser praktisches Handeln lernen. Täuschen wir uns auch nicht darüber, daß derartige Beobachtungen nur ganz vereinzelt seien.

Thomas[2]) stieg bei einem $1^1/_4$-jährigen Kinde langsam von $^1/_2$ zu $^1/_2$ mg Tuberkulin, schließlich bis auf 4 mg, ohne Reaktion. Nachdem es $4^1/_2$ mg bekommen hatte, trat Fieber ein. Nach 14 Tagen Tod. Die Sektion ergab reichlich verkäste Drüsen und tuberkulöse Pneumonien.

Meissen[3]) berichtet, daß er einzelne Fälle beobachtet habe, in denen an die einmalige Anwendung des Tuberkulins trotz bescheidener Dosis und leichter Erkrankung sich nicht nur eine vorübergehende Reaktion, sondern eine dauernde Verschlimmerung des örtlichen Befundes, sogar mit Ausgang in den Tod anschloß.

Nourney[4]) erlebte es, daß schon nach 3 dmg das Tuberkulin bei einem Erwachsenen, dessen hartnäckige Anämie Tuberkuloseverdacht trotz fehlenden Fiebers hervorrief, eine akute Brust- und Unterleibstuberkulose hervortreten ließ mit heftigem Fieber, welches nicht mehr schwand bis zu dem wenige Wochen später erfolgten Tode.

Smidt[5]) sah bei einer geschlossenen Tuberkulose der serösen Häute, nachdem er nach zwei voraufgegangenen Tuberkulininjektionen 4 Wochen später 5 mg injizierte, bei einem 30-jährigen Manne eine enorme Totalreaktion mit anschließendem Exitus.

Man wird nicht ohne weiteres behaupten, daß diese Beobachtungen lediglich auf Fehler der Autoren zurückzuführen sind, vielmehr wird man sich dazu bekennen müssen, daß auf Grund der pathologisch-anatomischen Veränderungen weitgehende Fortsetzungsprozesse vorkommen können, gegen die man sich nicht an der Hand bestimmter Gesetze über den Eintritt schützen kann. Zum Teil verschließen sich auch die, ich möchte sagen, absoluten Anhänger des Tuberkulins gegen diesen Satz nicht.

Petruschky[6]) betont, daß man sich hüten müsse, Individuen, welche bereits in hohem Grade mit Tuberkulose durchseucht sind, der Tuberkulinwirkung auszusetzen, da bei solchen die Folgen der

1) Heubner, I. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin 1903.
2) Thomas, Verhandlungen des Kongresse für innere Medizin, 1891.
3) Meissen, Die Heilkunde, Jahrg. 7, Heft 11, November 1903.
4) Nourney, Deutsche Medizinal-Ztg., 1903, Nr. 14 u. 1904, Nr. 8.
5) Smidt, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 18.
6) Petruschky, Berliner Klinik, 1904, Heft 188.

Entzündungen und Nebenwirkungen nicht abzusehen sind. Er hält Vorsicht besonders für geboten in dem Stadium beginnender Metastasenbildung, in welchem aus verkästen Lymphknoten Aussaaten auf dem Wege des Blut- und Lymphstromes stattfinden. Leider ist dieses Stadium nicht immer sicher erkennbar — darin hat Petruschky sehr recht, und es spricht bedenklich gegen die klinischen Erfahrungen, wenn er, wohl weniger als Kliniker, meint, häufig sei dieses Stadium „doch hinreichend" gekennzeichnet durch scheinbar unmotivierte Temperatursteigerungen, Unregelmäßigkeit der Herztätigkeit, Auftreten trockener Pleuritis oder von Schmerzanfällen in den Gliedern, in den Wirbeln, im Kopfe, nächtlichem Aufschreien der Kinder und dergleichen.

Pickert[1]), der übrigens nur bedingt das Tuberkulin verteidigt, bezeichnet das probatorische Tuberkulinverfahren nur als relativ gefahrlos.

C. Spengler[2]) meint, daß man beim tuberkulösen Menschen „mit irrtümlichen oder fehlerhaft gewählten Dosen" Unheil stiften könne. Das ist gewiß richtig. Ob aber die Dose irrtümlich oder fehlerhaft gewählt wurde, das ist oft genug erst das Resultat des vorgenommenen, vorher nicht abzuschätzenden Versuches, hier heißt es in wahrem Sinne: Post hoc, ergo propter hoc!

Knopf[3]) ist kein Freund der Tuberkulinanwendung und meint, es könne eine Einspritzung von 3, 5 oder sogar 10 mg Tuberkulin in 999 Fällen eine latente Tuberkulose demonstrieren, ohne schädliche Folgen nach sich zu ziehen, jedoch könne sie im 1000. Falle eine latente Tuberkulose wieder anfachen und zu allgemeiner Verbreitung mit letalem Ausgange bringen. Wenn man Zeuge solcher Verbreitung gewesen sei, dann sei einem die Neigung zum Wiedergebrauch des Tuberkulins zu diagnostischen Zwecken beim Menschen verleidet.

Ebstein[4]) mahnt ausdrücklich bei der Behandlung der Tuberkulose mit dem Kochschen Mittel zur allergrößten Vorsicht, weil die Anwendung desselben mancherlei schwere Gefahren für den Kranken habe, welche sich in keinem Falle sicher voraussehen lassen.

In den von A. Möller[5]) präzisierten Kontraindikationen liegt ein Fingerzeig dafür, daß bei bestimmten Leiden die Wirkung des Tuberkulins unliebsam und gefährlich werden kann. Abgesehen von der Nichtanwendung bei bestehendem Fieber warnt Möller vor dem

---

1) Pickert, Versamml. der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
2) C. Spengler, l. c.
3) Knopf, Pulmonary Tuberculosis. Philadelphia, P. Blackistons Son & Co., 1899, — Les Sanatoria. 2me Edition. Paris, Carré et Naud, 1900.
4) Ebstein, Klin. Jahrb., Ergänzungsband, 1891.
5) A. Möller in Handbuch der Therapie der Lungenschwindsucht von Schröder und Blumenfeld.

Tuberkulingebrauch bei kurz vorangegangenen Blutungen, bei Herzfehlern, bei Hysterie und Epilepsie.

Hinsichtlich des Fieberverhaltens teilt allerdings Röpke[1]) mit, es sei ihm in 3 Fällen aufgefallen, daß Patienten, die bei zweifelhaftem Lungenbefunde leichtes Fieber hatten, das trotz Bettruhe anhielt, nach einer kräftigen Tuberkulinreaktion unter 37° heruntergingen und dauernd fieberfrei blieben. Röpke hält es demnach für möglich, unter Umständen durch eine diagnostische Tuberkulinreaktion leichte fieberhafte Fälle zu entfiebern, eine Beobachtung, die sich mit dem Vorschlage von Dönitz deckt, das Fieber der Phthisiker durch Tuberkulininjektionen zu bekämpfen. — Herzfehler bezeichnet auch Pauly[2]) als Kontraindikation.

Blutungen sieht dagegen C. Spengler[3]) nicht als Kontraindikation an. Indem er Blutungen und Disseminationen als die Folge eines geschwürigen fortschreitenden Prozesses ansieht, den Tuberkulin hemme, zieht er nach seiner freimütigen Erklärung die Konsequenzen dieser Tatsache und wendet jetzt bei Blutungen, angeblich mit ausgezeichnetem Erfolg, das Tuberkulin an.

Daß in einer Gehirnreizung, namentlich auf tuberkulöser Basis, eine Gegenanzeige liegt, zeigen die Erfahrungen von Henoch[4]), Ungar[5]) Brehm[6]), Rumpf[7]), Lichtheim[8]) u. a. Natürlich sind auch von vornherein Kranke mit Temperaturen über 37° ungeeignet für die diagnostische Anwendung des Tuberkulins, und sollten, wie Koch[9]) vorschreibt, unter keinen Umständen der Tuberkulinprobe unterworfen werden.

Belgische Autoren (Stiénon, Houzé, Dubois-Havenith, Jacques) sprachen sich in einer Debatte der Société royale des Sciences médicales et naturelles zu Brüssel am 1. April 1901 entschieden gegen das Tuberkulin aus. Auf dem Tuberkulosekongreß zu London waren Williams (Brompton Hospital), Maccall Anderson (Glasgow), Huggard (Davos) gegen die Anwendung von Tuberkulin, weil es gefährlich und verschlimmernd wirke.

Ich muß es mir wegen der Fülle des Materials leider versagen, auf die reichhaltigen Mitteilungen so mancher Jahresberichte der Lungenheilstätten im einzelnen einzugehen und erwähne daher nur beiläufig kasuistische Beiträge zur vorliegenden Frage von Schrader-

---

1) Röpke, 2. Versamml. der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
2) Pauly, ibidem.
3) C. Spengler, l. c.
4) Henoch, Klin. Jahrb., Ergänzungsband, 1891.
5) Ungar, Dtsch. med. Wochenschr., 1891, Nr. 2.
6) Brehm, Therapeutische Monatshefte, 1891, Heft 2.
7) Rumpf, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 3.
8) Lichtheim, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 7.
9) Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 48.

Loslau, Kaufmann-Wittlich, v. Mengershausen und Schüler-Waldbreitbach.

Kinder sind in hervorragendem Maße gegen verhältnismäßig hohe Tuberkulindosen empfindlich. v. Bergmann[1]) hob bei Kindern unter 10 Jahren schwere allgemeine Störungen hervor, auch wenn die Dosis von 1 mg nicht überschritten wurde. Er beobachtete Erbrechen und tagelange Diarrhöen, in einem Falle nach jeder Injektion die schwereren, mitunter blutigen Diarrhöen.

Heubner[2]) beobachtete bei Kindern tuberkulöse Halsdrüsen nach Injektionen bis zu $^1/_5$ mg in Abscedierung übergehend. Ein gleicher Prozeß kann natürlich auch an den inneren Drüsen vor sich gehen.

E. v. Leyden[3]) bezeichnete 1891 die Tuberkulinanwendung als einen ganz bedeutenden Eingriff, welcher häufig mit Verschlimmerung des Allgemeinbefindens, Konsumption der Kräfte und nicht selten mit lokaler Exacerbation des Prozesses verbunden ist. Ob von den letzteren Exacerbationen allemal mit Sicherheit gesagt werden kann, ob sie wieder ohne Nachteil rückgängig werden, sei noch nicht zu entscheiden.

In besonderem Maße gilt dies bei der Anwendung des Tuberkulins bei Kindern. Henoch[4]) beobachtete bei solchen eine merkwürdige Verschiedenheit der Reaktion. Bei einem $2^1/_2$-jährigen Kinde mit Spina ventosa des linken Mittelfingers und Rhachitis brachte die gleiche Dosis von $^3/_{10}$ mg sogar eine recht stürmische Reaktion mit 3-tägigem Fieber bis auf 39,9° hervor, und als Henoch nach 5-tägiger fieberfreier Zwischenzeit die Einspritzung mit derselben Dosis wiederholte, trat wiederum eine sehr schwere Reaktion bis auf 40°, die sich mit Remissionen fast 3 Tage hinzog, ein, während gleichzeitig weitverbreitete bronchopneumonische Prozesse in beiden Lungen auftraten, so daß er den tödlichen Ausgang befürchten mußte. „Worauf diese Verschiedenheiten der Toleranz der einzelnen Individuen gegen die Injektionen beruht, wissen wir nicht", sagt Henoch. Jedenfalls schien Henoch weder das Alter an sich von Einfluß, noch auch der Kräftezustand allein maßgebend, ebenso wenig aber der durch Untersuchung festgestellte objektive Befund der tuberkulösen Affektionen.

Sehr bemerkenswert sind auch die Ausführungen, welche Naunyn[5]) in der Tuberkulindebatte auf dem Kongreß für innere Medizin, 1891 machte. Naunyn betonte, es hänge die Gefahr nicht von der Größe der Dosen, sondern von der Größe der

---

1) v. Bergmann, Klin. Jahrb., Ergänzungsband, 1891.
2) Heubner, Verh. des Kongr. f. innere Med., 1891.
3) v. Leyden, Klin. Jahrb., Ergänzungsband, 1891.
4) Henoch, Klin. Jahrb., Ergänzungsband, 1891.
5) Naunyn, Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, 1891.

Reaktion ab, und diese sei individuell verschieden, sie sei ganz ersichtlich auch bei demselben Individuum verschieden zu den verschiedenen Malen. Als Beispiel bringt Naunyn folgenden Fall:

31-jähriger Mensch, sehr guter Allgemeinzustand, ganz geringer Befund. Seit Monaten kein Fieber, geringe Dyspnöe, 130 Pfund, mäßiges Sputum, zuweilen Tuberkelbazillen. $^1/_2$ mg Tuberkulin Anfang, 2-tägige Pausen, allmähliche Steigerung bis auf 6 mg vom 3. Januar bis 23. März. Nicht einmal deutliche Reaktion. Einmal Temperatur 38°. Dann Aussetzen 4 Tage. Dann überhaupt keine Reaktion mehr. Bei der letzten Injektion Steigerung von 6,1—6,7 mg, 8 Stunden später Temperatursteigerung, allmählich bis 40°. Nach 14 Tagen Tod.

Ähnliche Fälle sind 5 unter mehr als 80 vorgekommen (Naunyn).

Stammt ein großer Teil dieser Mitteilungen zwar aus der ersten Tuberkulinära, so darf der Wert derselben trotzdem nicht unterschätzt werden. Es waren gewiß die Kontraindikationen für die Tuberkulinanwendung noch nicht so genau formuliert, wie heute, aber andererseits wurde in der Regel auch nicht mit ganz unerhörten Tuberkulindosen operiert, vielmehr mit solchen, welche in gleicher Höhe, wenn auch nicht gerade anfangs, so doch bald heutzutage bei der fortgesetzten Tuberkulinanwendung erreicht werden.

Auch heute sprechen sich zahlreiche Autoren gegen die vorherige Berechenbarkeit der Wirkung aus, so Pickert[1]), Köhler[2]) u. a., und mancher erlebte trotz vorsichtiger Anwendung unliebsame Ereignisse. Darüber soll nicht mit Stillschweigen hinweggegangen werden, um so mehr, als sich noch in einer neueren Arbeit von Dönitz[3]) unbegreiflicherweise die ganz unhaltbare Anschauung ausgesprochen findet, daß sich die Schwere der Entzündung nach der Menge des verabreichten Tuberkulins richte, sich daher nach Belieben abstufen lasse, und man somit die Stärke der Reaktion durch die Bestimmung der Tuberkulindosis in der Hand habe!

Das Tuberkulin zeichnet sich zweifellos durch eine eigenartige, oft sehr unliebsame Unberechenbarkeit der Wirkung aus, und darin liegt ein Nachteil für die gesamte praktische Anwendung.

Der Tatsache der großen individuellen Verschiedenheit in der Empfänglichkeit der Phthisiker gegenüber dem Tuberkulin hat auch Petruschky[4]) Ausdruck verliehen, und 1891 erklärte schon Tren-

---

1) Pickert, Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 43.
2) Köhler, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 5, Heft 3.
3) Dönitz, l. c.
4) Petruschky, Die Heilung der Tuberkulose, ihre Feststellung und Nachprüfung, Leipzig 1904.

delenburg[1]): „Es ist nicht gelungen, die Ursachen aufzufinden, welche es bedingen, daß das Bild der allgemeinen Reaktion, soweit es sich in den Fieberkurven abspiegelt, auch bei anscheinend ähnlichen Verhältnissen ein sehr verschiedenes ist.“

Gegenüber solchen Eindrücken muß Spenglers[2]) Annahme spekulativ erscheinen, daß die bei inaktiven fieberfreien Erkrankungen vorkommende hohe Giftempfindlichkeit auf die Anwesenheit frischen tuberkulösen Gewebes deute. Solche Angaben sind unbewiesen!

Einen besonderen Wert für die Bemessung der Tuberkulinwirkung beanspruchen natürlich Fälle, bei denen nach längerer oder kürzerer Tuberkulinanwendung die Sektion gemacht werden kann. Aber auch in solchen Fällen kann es natürlich leicht zu übereilten Schlüssen kommen. So meinte Baumgarten[3]), daß alle Befunde, welche in der ersten Tuberkulinzeit gemacht seien, auch bei nichtinjizierten Phthisikern vorkommen könnten. Diese Behauptung dürfte indessen doch nicht wörtlich gemeint sein. Petruschky[4]) betonte, es handle sich bei den Sektionsbefunden wohl zweifellos um Wirkungen sekundärer Infektionen, namentlich der in jenen Jahren sehr verbreiteten Influenza. Er fügt hinzu, daß frische miliare Aussaaten der Tuberkulose neben den alten Herden namentlich bei solchen Phthisikern nie vermißt würden, welche unter den Erscheinungen akuter Sekundärinfektionen gestorben seien, auch wenn sie nie Tuberkulin bekommen hätten.

Darüber herrscht nun kein Zweifel: Das Tuberkulin wirkt nicht auf die Mischinfektion, sondern schadet eher bei solchen Kranken (Petruschky). Ob in dieser Tatsache nicht eine gewisse Gefahr liegt, ist zur Zeit noch nicht klar abzusehen, da natürlich der Eintritt einer Mischinfektion bei jedem Tuberkulösen nicht vorher abzusehen und nicht sicher zu vermeiden ist.

Inwieweit diese Dinge für die Höhe der einzelnen Reaktion ins Gewicht fallen, ist nicht scharf zu bestimmen. Auch die begeisterten Tuberkulinanhänger sind in diesen Dingen bei genauem Zusehen recht vorsichtig.

Möller und Kayserling[5]) sprechen sich dahin aus, ein bestimmtes, auf alle Fälle passendes Schema für die Steigerung der Dosen lasse sich nicht aufstellen, auch bei der probatorischen Tuberkulininjektion müsse individualisiert werden, nach Maßgabe des Lungenbefundes und der Körperkonstitution. Diese und das Allgemeinbefinden sind dem Lungenbefunde gleichwertige Faktoren [Möller][6]).

---

1) Trendelenburg, Klinisches Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.
2) Spengler, l. c.
3) Baumgarten, Baumgartens Jahresbericht, 1891.
4) Petruschky, l. c.
5) Möller u. Kayserling, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, 1902, Heft 4.
6) Möller, 3. Jahresbericht der Heilstätte Belzig, Zeitschr. f. Tuberkulose.

Bei aller Achtung vor der allgemein so häufigen Aufforderung zur „Individualisierung“, welches Prinzip in erster Linie als Gegensatz zu einem einseitigen Schematismus aufgestellt und betont wurde, kann ich mich nicht dem Eindrucke einer gewissen Farblosigkeit dieses Schlagwortes entziehen, zumal — wenn man das „Individuum“ nicht genau kennt!

Betonte doch auch Röpke[1]), daß beim alten wie beim neuen Tuberkulin gelegentlich trotz vorsichtiger individueller Dosierung unliebsame Reaktionen nicht ausblieben.

Auch Möller betont, daß Tuberkulosekranke sich dem Tuberkulin gegenüber verschieden verhalten; vergleiche man die Tuberkulindosen, die bei den einzelnen Tuberkulösen erforderlich sind, um Reaktionen auszulösen, so zeige sich, daß bei den einen minimale Dosen von $^1/_{20}$ bis unter 1 mg hinreichten, um hohe Reaktionen auszulösen, während bei anderen erst durch große Tuberkulindosen schwache oder mittelstarke Reaktionen hervorgerufen würden.

Bandelier[2]) erklärt, man habe es nicht in der Hand, die Höhe der Fieberreaktion zu bestimmen.

Diese Erfahrungen haben natürlich Veranlassung gegeben, die Dosierungen unter bestimmten Gesichtspunkten vorzunehmen. Bevor wir indessen auf diese Einzelheiten eingehen, haben wir uns mit dem Wesen der Reaktion eingehender zu beschäftigen.

c) Die Reaktion im speziellen und ihre Wertung nach diagnostischen und biologisch-symptomatischen Gesichtspunkten.

Die „Reaktion“ nach Einverleibung des Tuberkulins in den Organismus ist gekennzeichnet durch das Auftreten von mehr oder weniger gesteigerter Temperatur — 0,5 ° Steigerung gegenüber der Normaltemperatur pflegt man gemeinhin als „Reaktion“ anzusehen — welche meist mit Albumosenausscheidung (Matthes) und Allgemeinerscheinungen, wie wir sie oben näher beschrieben haben, seltener mit physikalisch nachweisbaren Lokalerscheinungen verknüpft ist.

Gerade in diesen erkannte 1891 schon Biermer[3]) allein den sicheren Wert der ganzen differentialdiagnostischen Bedeutung.

Petruschky[4]) erklärt, daß lokale Reaktion in den Lungen (Vermehrung, feuchter Charakter der Rasselgeräusche, Steigerung des Auswurfs) „zuweilen“ objektiv nachweisbar ist. A. Fränkel[5]) sah

---

1) Röpke, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
2) Bandelier, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose von L. Brauer, Bd. 2, Heft 4.
3) Biermer, Klinisches Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.
4) Petruschky, l. c.
5) A. Fränkel, Lehrb. d. spez. Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten.

sichere Lokalreaktion nur in 10,8 Proz. aller Geimpften. — Auch halten wir uns gegenwärtig, daß die Feststellung sicher neu aufgetretener Lokalreaktion in vielen Fällen mit Schwierigkeiten verbunden ist, da gar nicht selten bei Phthisikern, die nicht mit Tuberkulin geprüft sind, an Stellen Geräusche beobachtet werden, welche vielleicht tags zuvor wegen der lokalen Schleimverhältnisse im Organismus noch nicht feststellbar waren.

Von 123 Kranken A. Möllers[1]) zeigten bei $^1/_{10}$ bis 8 mg 44 während, resp. direkt nach Ablauf der Reaktion lokale Erscheinungen in Form von Rasselgeräuschen, die vorher nicht zu konstatieren waren. In 4 Fällen waren jetzt Tuberkelbazillen nachweisbar. Löwenstein und Rappoport[2]) konnten bei einem Beobachtungsmaterial von 386 Fällen im ganzen in 19 Fällen nach der probatorischen Impfung Tuberkelbazillen im Sputum nachweisen.

Es ist, allgemein gesprochen, eine eingreifende biologische Veränderung im Organismus meist die Folge der Tuberkulininjektion. Dabei ist festzuhalten, daß ein Zusammenhang zwischen Schwere der Reaktion und Schwere des Krankheitsprozesses nicht konstatierbar ist.

Dagegen glauben allerdings Löwenstein und Rappoport[3]), daß ein Zusammenhang zwischen Minimalreaktionsdosis des Tuberkulins und dem Krankheitsstadium nachweisbar sei.

Über 386 Fälle der Heilstätte Belzig haben sie folgende Tabellen aufgestellt:

	Reaktion auf		
	$^1/_{10}$—1 mg exkl.	1—2 mg	3 mg und mehr
im I. Stadium	59,6 %	71,7 %	83,1 %
„ II. „	32,1 %	27,3 %	16,9 %
„ III. „	8,3 %	1 %	0 %

	oder nach Stadien		
	I.	II.	III.
$^1/_{10}$—1 mg	23,8 %	34,3 %	81,8 %
1—2 mg	50,9 %	52 %	18,2 %
3 mg und mehr	25,3 %	13,7 %	0 %

Sie halten auf Grund dieser Tabellen den Gedanken des besagten Zusammenhanges für statistisch wohl begründet, da aus denselben mit

1) A. Möller, II. Jahresbericht der Heilstätte Belzig (Zeitschr. f. Tuberkulose).

2) Löwenstein und Rappoport, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 5, 1904, Heft 6.

3) Löwenstein und Rappoport, l. c.

Sicherheit hervorgehe, daß die Leichtkranken im Durchschnitt auf eine höhere, die Schwerkranken auf eine geringere Tuberkulindosis reagieren. Es stimmen diese Beobachtungen allerdings nicht recht mit der meist angenommenen Tatsache überein, daß gerade bei Schwertuberkulösen häufig, vielleicht infolge von Übersättigung mit Tuberkulinstoffen von den lebenden Erregern im Organismus her, eine besonders hohe Dosis nötig ist, um eine Temperatursteigerung zu bewirken, auch bleibt die Tuberkulinreaktion bei Schwerkranken nicht so selten vollständig aus. Auch ist nicht aus den Angaben ersichtlich, ob in der Versuchsanordnung nicht Beeinflussungen der Resultate durch mehrfache Impfungen, um event. nach erfolgloser Injektion die Minimaldosis für die Reaktion festzustellen, vorliegen, so daß die Autoren bei der Versuchsanordnung die übrigens noch nicht geklärten Kumulationsverhältnisse unberücksichtigt gelassen hätten. Vor allen Dingen aber ist gegen die Stichhaltigkeit der Resultate von Löwenstein und Rappoport anzuführen, daß die Stadieneinteilung kein gleichwertiges Material trotz gleichnamigen Stadiums liefert, so daß in der gleichen Stadienrubrik ohne Zweifel Fälle untergebracht sind, die sicher nach ihren chemisch-biologischen Qualitäten, die doch allein für die symptomatische Tuberkulinäußerung in Betracht kommen werden, von einander weitaus verschieden sind. Ich halte es für sehr wohl möglich, daß Fälle des I. Stadiums von den im gleichen Stadium eingereihten chemisch-biologisch weit abweichen und mit solchen, die wir im II. und III. Turbanschen Stadium unterbringen, dagegen verwandt sind. Auf die Wertung der Stadieneinteilung in biologischer Beziehung werden wir später noch zurückkommen.

Möller und Kayserling[1]) hatten, im Gegensatz zu Löwenstein und Rappoport, am Materiale der Heilstätte Belzig im Jahre 1902 die Erfahrung gemacht, daß diejenigen Patienten, bei denen sowohl nach dem objektiven Lungenbefund, als auch nach den eigenen Angaben des Patienten über den Beginn der Krankheit eine frische Erkrankung anzunehmen war, überwiegend auf kleine Dosen Tuberkulin mit mittelstarken bis starken Reaktionen reagierten, andererseits haben diejenigen Patienten, bei denen die Krankheit bereits längere Zeit bestand und einen exquisit chronischen Verlauf nahm, erst auf größere Dosen Tuberkulin mit schwachen bis mittelstarken Reaktionen reagiert.

Die anatomischen Veränderungen, welche an dem tuberkulösen Gewebe vor sich gehen unter der Einwirkung des Tuberkulins, sind bereits eingehend besprochen. Es liegt kein Grund vor, für die

1) Möller und Kayserling, l. c.

innere Tuberkulose ähnliche pathologische Veränderungen nicht anzunehmen, wie wir sie bei der Hauttuberkulose, beim Lupus, fast regelmäßig beobachten können. Es ist aber nach den Sektionsergebnissen unwahrscheinlich, daß diese lokalen Veränderungen in tuberkulösen Lungen mit der gleichen Sicherheit nnd in der gleichen Ausdehnung regelmäßig auftreten. Dazu drängte einmal die schon erwähnte Tatsache, daß nicht selten Reaktionen ausbleiben bei notorisch tuberkulösen Personen [vergl. dazu Anders[1])] und andererseits die Unregelmäßigkeit in der Form und Art der Reaktion.

Ich stimme auch mit Petruschky[2]) überein in dem Satze, daß die Dosis, welche bei Tuberkulösen eben merkliche Reaktionen hervorruft, sehr verschieden ist!

Die anatomische Grundlage, bei deren Besprechung wir die wahrscheinlich vor sich gehende Ausschwemmung pyrogener Stoffe betonten, läßt eine solche Unregelmäßigkeit wohl erklärlich erscheinen. Es ist nicht anzunehmen, daß in den einzelnen tuberkulösen Organismen die Bedingungen für diese Ausschwemmung die gleichen sein werden. Wenn wir auch im einzelnen den Vorgang und die notwendigen Voraussetzungen für die Ausschwemmung der Giftstoffe nicht kennen, so ist es doch wahrscheinlich, daß der Zutritt zu dem tuberkulösen Gewebe nicht in allen Fällen gleichmäßig leicht sein wird.

Die Beobachtung lehrt, daß namentlich beginnende frische Tuberkulosefälle meist eine besonders hohe Reaktion zeigen (Turban, Beck, Möller). Der frische Entzündungsprozeß mag den Zutritt zu den krankhaften Herden erleichtern. Allerdings kommen auch hierin Ausnahmen vor, außerdem ist es meist sehr schwierig, den Zeitpunkt der Infektion und somit das Alter der Tuberkulose im Organismus festzustellen.

Es muß auch hier wieder darauf hingewiesen werden, daß nach den neueren Untersuchungen von Kossel, Weber und Heuss[3]) die Reaktion selbst dann eintreten kann, wenn keine tuberkulösen Veränderungen im Organismus vorhanden, sondern nur Tuberkelbazillen im Körper anwesend sind. Durch diese Beobachtungen werden wir zu der Annahme gedrängt, daß das Tuberkulin imstande wäre, die Tuberkelbazillen zu einer pyrogenen Emanation zu veranlassen.

Löwenstein und Rappoport[4]) behaupteten demgegenüber allerdings in Übereinstimmung mit Zupnik, durch Meerschweinchenversuche nachgewiesen zu haben, daß durchaus nicht etwa die bloße Anwesenheit von Tuberkelbazillen im Körper genüge, um eine typische

---

1) Anders, ref. bei Knopf, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. I, Heft 2 u. 3.
2) Petruschky, l. c.
3) Kossel, Weber und Heuss, l. c.
4) Löwenstein und Rappoport, l. c.

Tuberkulinreaktion hervorrufen zu können, sondern daß ein gewisser Zeitraum verstreichen muß, innerhalb dessen die Tuberkelbazillen eine völlige Umstimmung des Körpers in dem Sinne herbeiführen, daß er für das Tuberkulin in der charakteristischen Weise empfänglich wird.

Indessen was heißt: „Umstimmung des Körpers“? Es ist ein abstrakter Begriff, dem die chemisch-biologische Grundlage bisher fehlt. Auch hier stehen wir noch vor einem Rätsel, das der scharfen, präzisierten Lösung bedarf.

Daß häufig die Reaktion bei außerordentlich kleinen tuberkulösen Herden auftreten kann, unterliegt keinem Zweifel. Kremser[1]) fand positive Tuberkulinreaktion, während er nur ein tuberkulöses Knötchen in der Iris nachweisen konnte. Allerdings fehlt die Sektion. Meissen[2]) betont die „zu feine Reaktion“ im Hinblick auf den praktischen Nutzen, da eine positive Tuberkulinreaktion zu leicht zu ausgiebigen Maßnahmen Veranlassung geben kann, deren es häufig nicht bedarf.

In ähnlicher Weise sprachen sich im Sinne der zu feinen Reaktion König und Hildebrand[3]) gegen die Überschätzung des Mittels als eines diagnostischen aus. Abgesehen davon, daß man wisse, daß manche schwer tuberkulöse Personen sich dem Mittel gegenüber ganz ähnlich verhalten, wie Gesunde, also nach Injektionen von Dosen nicht fieberten, nach welchen sie fiebern sollten, könnten Menschen, welche ein zweifelhaft tuberkulöses, beispielsweise krebsiges Leiden hätten, dessen Diagnose durch Injektion sichergestellt werden sollte, sehr leicht irgendwo verborgene Tuberkulose haben. Eine tuberkulöse Drüse genüge schon. Solche Menschen könnten also fiebern, während das Leiden, dessen Diagnose man durch die Injektion sicherstellen wollte, kein tuberkulöses ist.

Sicher ist, daß in gewisser Dosis das Tuberkulin auch den gesunden Organismus zur Allgemeinreaktion veranlaßt. — Koch betonte, daß bei 1 cg Tuberkulin auch gesunde Menschen mit Fieber zeitweise reagierten. Wahrscheinlich ist diese Grenze tiefer anzusetzen. Bei Kindern scheint dagegen eine auffallende Indolenz vorzuherrschen. Schreiber[4]) wies darauf hin, daß gesunde Neugeborene bis 5 cg ohne jede fieberhafte Reaktion vertragen und ohne sichtbare Störung des Allgemeinbefindens. Ähnliche Beobachtungen machte Jacobi[5]) für ältere Kinder.

Smidt[6]), Stintzing[7]), Anders[8]) u. a. bewiesen, daß Tuber-

---

1) Kremser, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
2) Meissen, l. c.
3) König und Hildebrand, Klinisches Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.
4) Schreiber, Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 309.
5) Jacobi, New York, Ref. Deutsche med. Wochenschr., 1891, S. 387.
6) Smidt, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 18.
7) Stintzing, Münch. med. Wochenschr., 1891, S. 167.
8) Anders, l. c.

kulinreaktionen ohne Tuberkulose vorkommen, an der Hand von Sektionsergebnissen. Netter[1]) beobachtete typische Reaktionen in 27 von 100 Fällen nichttuberkulöser Lungenerkrankungen. A. Fränkel[2]) hat, um den Wert der Tuberkulinreaktionen einer einwandfreien Prüfung zu unterziehen, seit 1901 in seinem Krankenhause zahlreiche Probeimpfungen vorgenommen. Die Injektionen wurden teils an Kranken vollzogen, welche nach dem physikalischen Befunde mit größter Wahrscheinlichkeit an einer Lungenspitzentuberkulose litten, d. h. neben Schallabschwächung und verschärftem oder abgeschwächtem Atmen auch umschriebenes Rasseln boten, aber keinen Auswurf hatten, teils an solchen, die man nur als „Verdächtige“ bezeichnen konnte, indem speziell das Rasseln fehlte, teils an Kranken, die an einer beliebigen anderen Affektion, z. B. Rheumatismus, Ischias u. dergl. litten, in Bezug auf eventuell vorhandene Tuberkulose jedoch gänzlich unverdächtig waren.

A. Fränkel begann mit 1 mg. Ergab diese Dosis ein negatives Resultat, so wurde nach einigen Tagen eine zweite Dosis von 3 mg, und war auch sie ergebnislos, nach abermaliger mehrtägiger Pause eine solche von 5 mg Tuberkulin angeschlossen. Nur bei der Gruppe von unverdächtigen Kranken wurden öfter stärkere Dosen, d. h. von 1 mg gleich auf 5 mg und schließlich auf 10 mg steigend, angewandt.

Unter 200 injizierten Fällen befanden sich 56 wahrscheinliche Phthisiker, 76 Suspekte und 68 Unverdächtige. Von den 200 Patienten reagierten im ganzen mit Temperaturerhöhung 167 = 83,5 Proz., negativ war das Impfergebnis bei 33 = 16,5 Proz. Zu den Reagierenden gehörten sämtliche wahrscheinlichen Phthisen (56). Von den 76 Suspekten zeigten 70 = 92,1 Proz., von den Unverdächtigen 37 = 56,1 Proz. die charakteristische Temperatursteigerung. Eine einigermaßen deutliche Lokalreaktion wurde nur 18mal, d. h. in 10,8 Proz. der gesamten mit Temperatursteigerung reagierenden 167 Fälle beobachtet. Diese 18 entfielen sämtlich auf die Gruppe der Wahrscheinlichen und Suspekten in der Weise, daß bei jenen in 12,5 Proz., bei diesen in 14,5 Proz. der Eintritt der Lokalreaktion als erwiesen angesehen werden konnte. Nie bewirkte die Impfung das Erscheinen tuberkelbazillenhaltigen Auswurfs.

Schüler[3]) kann sich nicht entschließen, die bei 24 Suspekten 20mal beobachtete Fieberreaktion als beweisend anzusehen.

Freymuth[4])-Danzig beobachtete bei 48 Nichttuberkulösen 27 positive Reaktionen bei den anfänglichen Kochschen Dosen.

---

1) Netter, vgl. Guidet, Essai hist. sur les indices du début de la Tuberc. pulm., Paris 1898, Ref.
2) A. Fränkel, Lehrb. d. Pathologie u. Therapie der Lungenkrankheiten.
3) Schüler, Jahresbericht der Heilstätte Waldbreitbach, 1903.
4) Freymuth, Verhandl. des Kongresses f. innere Medizin, 1891.

Die 60 Proz. Reagierenden der von Franz[1]) untersuchten 400 gesunden bosnischen Soldaten sind sicher nicht alle tuberkulös gewesen. Schüler[2]) macht darauf aufmerksam, daß Schmidt hervorhebe, daß nach Naegelis exakten Untersuchungen bei zahlreichen Sektionen nur 48,9 Proz. an aktiver latenter Tuberkulose leiden, somit also immer noch 11,1 Proz. positiv Reagierender übrig blieben, welche überhaupt keine aktiven tuberkulösen Herde erkennen ließen, wie ja auch die Tatsache der Tuberkulinreaktion trotz ausgeheilter, der Behandlung nicht mehr bedürftiger Tuberkulose durch die Sektion mehrfach bestätigt sei. Diese Resultate verschlechtern sich noch zu Ungunsten des Tuberkulins dadurch, daß man bei Sektionen positiv Reagierender überhaupt keine Tuberkulose gefunden hat, und daß andererseits 15 Proz. aller Tuberkulösen, darunter nicht allein vorgeschrittene Fälle, nicht auf Tuberkulin reagieren.

Neisser[3]) erklärte bestimmt, daß keineswegs jede positive Reaktion eine Erkrankung an Tuberkulose bedeute.

Bei 250 positiven Reaktionen lagen in 89 Fällen keine klinischen Anzeichen für Tuberkulose vor. Neisser macht darauf aufmerksam, daß bei einseitiger Beurteilung des positiven Ausfalls der Tuberkulinreaktion sämtliche Fälle in Heilstätten geschickt und unter den Ziffern der „geheilten“ geschlossenen Tuberkulose einhergehen würden.

Wenn Koch selbst sich dazu bekannte, daß bei 10 mg auch der Gesunde zu reagieren nicht selten anfängt, so wächst zweifellos die Unzuverlässigkeit mit der höheren Dosis. Schon in seinem im „Klinischen Jahrbuch“ 1891 enthaltenen Berichte ging Guttmann in Übereinstimmung mit Mosler, Strübing, Peiper, welche Reaktionen bei 8, 5, sogar bei 2 mg sahen, auf 3 mg herunter als Grenzwert der Tuberkulinmenge, und Cornet hielt die allgemeine Reaktion für die Diagnose nur für verwertbar, wenn sie auf kleinste Gaben eintritt.

Ebstein[4]) erklärte mit Recht, die Frage, ob es eine obere Grenze gebe, bezw. wo dieselbe liege, bis zu welcher man die Kochsche Flüssigkeit anwenden dürfe, um eine tuberkulöse Erkrankung anzunehmen oder auszuschließen, wofern die typischen bei ihrer Anwendung auftretenden Gewebsveränderungen nicht eintreten, bezw. nicht sichtbar sind, sei eine offene. Quincke[5]) konnte sich nicht entschließen, bei allen jenen Kranken, die eine Allgemeinreaktion zeigten, latente Tuberkelherde anzunehmen.

---

1) Franz, Zeitschr. für Tuberkulose, Bd. 3, S. 338 und Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 7.

2) Schüler, l. c.

3) Neisser, Referat über Tuberkulinerfahrungen, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte in Berlin, 1904, auch Neisser und Pollack, Klinisches Jahrbuch, 1904.

4) Ebstein, Klin. Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.

5) Quincke, ibidem.

Ganz ungerechtfertigt und insbesondere für später zu erörternde therapeutisch-statistische Erhebungen verwirrend ist demnach die Anschauung von Götsch[1]), welcher erst dann jemanden für frei von Tuberkulose ansah, wenn er auf 50 mg Tuberkulin nicht reagiert.

Wenn wir die Erfahrungen im ganzen überblicken, so können wir uns allerdings nicht dem Eindruck entziehen, daß der diagnostische Wert der Tuberkulinreaktion unzuverlässig genannt werden muß, und es vorläufig noch durchaus nicht gesichert erscheint, ob wirklich in zweifelhaften Fällen eine Tuberkulose oder aber eine aus unbekannten Gründen vorhandene relative Überempfindlichkeit gegen Tuberkulin vorliegt, wenn die Reaktion erst bei einigen Milligrammen auftritt.

Mit dieser Anschauung stimmt auch die Erfahrung von v. Renvers[2]) überein, welcher auf der v. Leydenschen Klinik feststellte, daß geschwächte, nicht tuberkulöse Individuen ebenso mit hohem Fieber auf kleinste Dosen von Tuberkulin reagieren können, wie wir dies gewöhnlich bei Tuberkulösen beobachten. Es trifft dies aber auch zuweilen zu auf solche Fälle, bei denen wir von Schwäche im landläufigen Sinne nicht zu sprechen berechtigt sind.

Ich stimme Pickert[3]) bei, wenn er an der Hand von Erfahrungen v. Leydens, Peipers, v. Rankes, Fr. Schulzes und Stintzings meint, daß auch auf kleine Dosen Tuberkulin (1—3 mg) zuweilen Individuen reagieren, welche als wenig oder gar nicht allgemein geschwächt zu bezeichnen sind, und bei welchen Tuberkulose nicht nachweisbar ist und nicht als vorhanden anzunehmen ist.

Wendet man ferner bei solchen, bei denen Krankengeschichte und Lungenbefund für das Bestehen einer tuberkulösen Lungenaffektion mit mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit sprechen, das Tuberkulin probatorisch in kleinster Dosierung an, so wird man mit dem positiven Ausfall der Tuberkulinprobe den absolut sicheren Beweis dafür, daß Lungentuberkulose vorliegt, noch nicht erbracht sehen (Pickert).

Als einer der ersten Zweifler an der Theorie Kochs erklärte 1891 schon Rosenbach[4]), wenn jemand nach Einspritzung von Tuberkulin in kleinen Dosen schon starke Reaktion zeige, so sei noch lange nicht erwiesen, daß ein solcher Kranker auf Injektionen anderer

---

1) Götsch, vgl. dazu Bandelier, Beitr. zur Klinik der Tuberkulose von L. Brauer, Bd. 2, Heft 4.

2) v. Renvers, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 18.

3) Pickert, l. c.

4) Rosenbach, Deutsche med. Wochenschr., 1890, Nr. 49, 1891, Nr. 2 ff. u. Nr. 8; Verh. der Schlesischen Gesellschaft f. vaterländ. Kultur zu Breslau; Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie, Wien 1891.

Toxine nicht fiebere. Nur der Schluß sei erlaubt, daß er zu der Kategorie von Individuen gehört, deren wärmebildende Apparate besonders erregbar sind. Da wir wissen, daß gerade Tuberkulöse diese Eigenschaft in hohem Maße besitzen, so hält es Rosenbach für gerechtfertigt, die Möglichkeit einer tuberkulösen Affektion anzunehmen, der Schluß aber, daß das betreffende Individuum nun tuberkulös sein muß, ist nicht zu ziehen; denn einerseits kennen wir auch andere nicht tuberkulöse Individuen, deren wärmebildende Apparate besonders erregbar sind, und andererseits gibt es sicherlich Tuberkulöse, die auf Tuberkulin nicht reagieren. Wenn Rosenbach auch zugibt, daß im allgemeinen die Wirkung des Tuberkulins auf den tuberkulösen Organismus eine ganz besondere, aber keine spezifische ist, so weist er doch mit Nachdruck auf die zahlreichen Widersprüche in der Theorie und Praxis hin.

Aus neuerer Zeit ist auch der Standpunkt von Adolf Schmidt[1]) bemerkenswert. Der klinische Wert der Probe liegt nach Schmidt mehr auf der negativen, als auf der positiven Seite. Schmidt meint, wenn ein Kranker, bei dem Verdacht auf Tuberkulose besteht, bei wiederholter Einspritzung steigender Mengen Tuberkulin nicht reagiert, so kann man mit diesem Ergebnis etwas anfangen. Wir können dem Patienten erklären, daß er nicht tuberkulös sei. Reagiert er aber, so sind wir genau so weit, als zuvor. Wir haben nicht das Recht, ihm zu erklären, daß er einen tuberkulösen Herd beherberge, welcher gefährlich zu werden droht und eine ärztliche Behandlung notwendig macht.

Nach alledem scheint v. Leydens Erklärung von 1891 auch heute noch zu Recht zu bestehen, daß er niemals so weit gehen werde, auf Tuberkulin hin allein die Diagnose zu stellen, ehe nicht anderweitige, durch die klinische Erfahrung erprobte und den bisherigen Mitteln der Diagnose zugängliche lokale Symptome aufträten.

Es ist dieser Grundsatz um so mehr festzuhalten, als offenbar auch völlig inaktive Herde eine positive Tuberkulinreaktion verursachen können, ja vielleicht nach den schon erwähnten im Kaiserlichen Gesundheitsamt vorgenommenen Versuchen die bloße Anwesenheit von Tuberkelbazillen, ohne tuberkulöses Gewebe, genügt zur Auslösung der Reaktion. Bemerkenswert sind auch die Resultate der gleichen Autoren (Kossel, Weber und Heuss[2]), welche positive Tuberkulinreaktionen bei Tieren erreichten, bei denen die Sektion einen spontan geheilten Herd 20 Tage nach der Reaktion gezeigt hat. Diese Autoren nehmen an, daß auch beim Menschen der inaktive latente Herd und die spontan heilende Tuberkulose mitangezeigt

1) Ad. Schmidt, Deutsche med. Wochenschr., 1903.
2) Kossel, Weber und Heuss, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Heft 1 und 3.

wird. Sie fordern daher, ebenso wie v. Leyden, außer der Reaktion noch andere Zeichen von Erkrankung.

Es ist nach alledem festzuhalten, daß eine klare Vorstellung von dem Grade der Reaktionsfähigkeit des nichttuberkulösen Organismus bei Einverleibung des Tuberkulins noch nicht bestehen kann, da die Entscheidung an die Sektion geknüpft ist, wenn bei einem reagierenden Organismus keine klinischen Zeichen einer bestehenden Tuberkulose zu erheben sind. Eine derartige ausgiebige Statistik über ein großes Material liegt zur Zeit nicht vor.

So heben auch Löwenstein und Rappoport mit Recht von einer großen Anzahl Tuberkulingespritzter und Reagierender hervor: „Die Frage, ob diese Fälle durchweg tuberkulös waren, vermag in einer Lungenheilstätte ihre Beantwortung nicht zu finden. Es ist dies nur möglich bei einem innigen Kontakt zwischen Klinik und Seziersaal.“

Auch dürfte es als offene Frage anzusehen sein, inwieweit andersartige Infektionen auf das Zustandekommen einer Tuberkulinreaktion einen Einfluß haben.

Fälle von Lepra [vergl. dazu Arning[1]), Goldschmidt[2]), Babes und Kalendero[3])], Syphilis [Strauss und Teissier[4]), Neumann u. a.), Aktinomykose (Billroth und v. Eiselsberg u. a.] und Carcinom, Chlorose (Klebs u. a.) können unter Umständen, die wir noch nicht scharf bestimmen können, nach Tuberkulinanwendung typische Reaktionen zeigen [vergl. dazu auch Trasbot, Otis[5])]. Smidt[6]) sah in 2 Fällen von Carcinom bei 1—7 mg Reaktion.

Es kann durchaus nicht von der Hand gewiesen werden, anzunehmen, daß die Erreger der Lepra, der hypothetische Erreger der Syphilis und das Gift des Carcinoms zu einer Elimination von pyrogenen Giftstoffen angeregt werden, welche in der chemischen Konstitution sich mehr oder weniger von den Albumosenausscheidungen im tuberkulösen Organismus unterscheiden mögen, in der fiebererregenden Wirkung aber übereinstimmen.

Es ist sehr auffallend, wie schon die oben erwähnten Schülerschen Bemerkungen dartun, daß nicht selten klinisch allerdings meist vorgeschrittene Tuberkulosen die Tuberkulinreaktion vermissen lassen.

---

1) Arning in Strauss, La tuberculose et son bacille. Paris 1895.
2) Goldschmidt, Berl. klin. Wochenschr., 1891, S. 28.
3) Babes und Kalendero, Deutsche med. Wochenschr., 1891, Nr. 3.
4) Strauss u. Teissier, Sem. méd., 1893, p. 364, Congr. pour l'étude de la Tuberculose, 1893, Juli.
5) Trasbot, Otis, vergl. Londoner Tuberkulosekongreß, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 2, Heft 5.
6) Smidt, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 18.

Gerhard[1]) sah schon 1891 Fälle, in denen trotz nachgewiesener Tuberkelbazillen keine Steigerung der Körperwärme auf 5 mg Tuberkulin eintrat.

Ebstein[2]) sprach auf Grund seiner Beobachtungen aus, daß jemand, der auch auf 0,01 Tuberkulin nicht mit einer starken Temperaturerhöhung oder der darauf überhaupt nicht reagiert, doch an vorgeschrittener Tuberkulose leiden kann, während andererseits jemand, der auf solche Dosen unbedeutend reagiert, nicht tuberkulös zu sein braucht. Ähnliche Erfahrungen machte Biermer[3]). Auch Weber[4]) sah bei einer größeren Anzahl notorisch tuberkulöser Kranker keine allgemeine Fieberreaktion eintreten, zumal wenn das Mittel in kleineren Dosen angewendet wurde.

Olshausen[5]) beobachtete Ausfall der Reaktion bei sicher nachgewiesener, aber beschränkter Lungentuberkulose bei Schwangeren.

Baccelli[6]) erklärte, daß 1 cg der Lymphe nicht immer Reaktion hervorrufe, wenn auch irgendwo ein Tuberkel besteht.

Auch in neuerer Zeit betrachten Autoren, z. B. Wegener[7]) das Tuberkulin als Diagnostikum sowohl positiv als negativ nicht als absolut beweisend. Ich schließe mich dieser Ansicht an.

Eine von Schülers[8]) Patientinnen zeigte auf 6 mg Tuberkulin kein Fieber, wohl aber traten die Zeichen einer Spitzenaffektion mit deutlichem Katarrh hervor. Ohne sorgfältige klinische Untersuchung hätte die Kranke leicht als nicht reagierend und der Behandlung nicht bedürftig angesehen werden können.

Pickert[9]) berichtet von einem Fall mit negativer Reaktion, der früher Knochentuberkulose hatte, dann 2 Monate vor seinem Eintritt in die Heilstätte wochenlang Husten, Auswurf und abendliche Temperatursteigerungen bei allgemeiner Hinfälligkeit und unter starker Abmagerung zeigte. Bei dem Eintritt des Kranken waren alle physikalischen Symptome einer leichten Spitzenaffektion vorhanden.

Auch die Untersuchungen Löwensteins und Rappoports[10]) über Tuberkulinimmunität führten zu dem Resultate, daß trotz Tuberkulinimmunität der Krankheitsprozeß bezw. die unseren Untersuchungsmethoden zugänglichen Symptome fortbestehen können.

---

1) Gerhard, Klin. Jahrb., Ergänzungsband, 1891.
2) Ebstein, ibidem.
3) Biermer, ibidem.
4) Weber, ibidem.
5) Olshausen, ibidem.
6) Baccelli, Verh. d. Kongr. für innere Medizin, 1891.
7) Wegener, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 6, Heft 5.
8) Schüler, Jahresbericht 1903 der Heilstätte Waldbreitbach.
9) Pickert, l. c.
10) Löwenstein u. Rappoport, l. c.

Daß Beobachtungen, ähnlich den berichteten, zu diagnostischen Irrtümern führen können, ist wohl begreiflich. Lehrreich ist in dieser Beziehung auch der Fall, den Freymuth-Danzig[1]) berichtet.

Es handelte sich bei demselben um die Differentialdiagnose von Tuberkulose und Syphilis des Kehlkopfes. Ein hinzugezogener Laryngologe vermochte die Entscheidung nicht sicher zu treffen. Die Tuberkulinreaktion blieb aus, man nahm daher Syphilis an, und die antisyphilitische Behandlung wurde eingeleitet. Die Sektion ergab aber ausgesprochene Tuberkulose!

Dieser Fall ist für die Diagnose der Larynxtuberkulose in Verbindung mit der Tuberkulinanwendung, wenn erstere kein ausgesprochen tuberkulöses Bild zeigt, sehr belehrend!

Die Erklärung für die Tatsache des Ausbleibens der Reaktion bei vorgeschrittener Tuberkulose liegt vielleicht in einer gewissen Giftgewöhnung des Organismus an das Tuberkulin. Daß eine solche oft tatsächlich bald eintritt, lehrt die Beobachtung der Reaktionserscheinungen bei wiederholten Tuberkulininjektionen.

Brieger[2]) betonte, daß bei vorgeschrittener Tuberkulose die Tuberkulinreaktion gelegentlich im Stiche läßt. Er meint, das dürfe nicht verwundern, da ja der von den Tuberkelbazillen befallene Organismus alsdann schon so sehr mit Tuberkulin übersättigt sei, daß das minimale Plus des von außen eingeführten Tuberkulins keinen erheblich spezifischen Reiz mehr würde ausüben können. Madison[3]) injizierte 500 Kranke mit Tuberkulin. Die Probe kann in nicht weniger als 10 Proz. der Fälle diagnostische Irrtümer veranlassen. Diese Trugschlüsse wurden zum Teil als solche durch Sektionen sichergestellt. Petruschky[4]) spricht S. 14 seiner Abhandlung von Fällen, die von vornherein gegen Tuberkulin unempfindlich seien.

Gegenüber diesen kritischen Beurteilungen berichtet Beck[5]), daß bei 2508 am Menschen im Kochschen Institut 1891—1897 vorgenommenen Probeimpfungen alle nachweislich Tuberkulösen reagierten. Von 2137 zweifelhaften, zu eigentlich diagnostischen Zwecken Geimpften: 54 Proz. Indessen scheint mir nicht ohne weiteres ausgemacht, inwieweit diese Zahlen als stichhaltig angesehen werden dürfen, zumal gerade im Kochschen Institut Dosen zur Verwendung kommen, die nicht selten auch beim Nichttuberkulösen eine Reaktion auslösen, und andererseits nach verschiedenseitiger Bestätigung nicht selten

---

1) Freymuth, l. c.
2) Brieger, Kongreß zur Bekämpfung der Tuberkulose, 1899.
3) Madison, Amer. Med., 20. Febr. 1902.
4) Petruschky, Heilung der Tuberkulose. Leipzig, Leineweber, 1904.
5) Beck, Deutsche med. Wochenschr., 1899, Nr. 5, 9.

notorisch Tuberkulöse tatsächlich nicht reagieren. In der Beckschen Veröffentlichung finden sich keine genaueren Angaben darüber, wie groß im einzelnen die Tuberkulinmengen waren, welche bei Nichttuberkulösen zur Verwendung kamen zur Hervorrufung der Reaktionen. Es ist vielmehr nur zu entnehmen, daß Beck es noch als beweisend für das Vorhandensein einer tuberkulösen Erkrankung ansieht, auch wenn erst auf Gaben von 10 mg eine Reaktion erfolgt. Bei den von Beck Injizierten, meint Pickert[1]), handelt es sich anscheinend fast ausnahmslos um geschwächte Individuen, Rekonvaleszenten oder noch Kranke u. s. w.

Die Veröffentlichung von Beck hat noch in neuester Zeit eine scharfe, aber meines Erachtens richtige Kritik von Kaminer[2]) erfahren.

Nach Kaminer würden die Widersprüche wohl sicherlich durch die Arbeit Becks über die Folgen der probatorischen Tuberkulineinspritzung bei einer besonders großen Anzahl von Kranken der Infektionsabteilung der Charité ausgeglichen worden sein, wenn Beck nicht die Theorie Kochs als völlig bewiesen angenommen hätte, die eigentlich durch die Becksche Arbeit erst bewiesen werden sollte. Bei 54 Proz. Patienten, bei denen die Diagnose auf Tuberkulose erst durch die positive Tuberkulinreaktion gestellt wurde, waren, wie gesagt, klinische Anzeichen für Tuberkulose nicht vorhanden. „Das Tuberkulin", sagt Beck, „ist das schärfste Mittel zur Erkennung der Tuberkulose. Wir dürfen von einem Menschen, der auf Tuberkulin reagiert, immer annehmen, daß er irgendwo im Körper einen tuberkulösen Herd hat, der sich der physikalischen Untersuchung entzieht." Da aber Beck über Sektionsprotokolle nicht verfügt, resp. dieselben nicht angibt, so kann man in seiner — nur durch die Theorie Kochs bewiesenen — Schlußfolgerung einen Beweis für die Richtigkeit derselben nicht erkennen. Die Arbeit Becks beweist nur, daß eine außerordentlich große Anzahl von Menschen, die man klinisch entweder als anderweitig erkrankt und nicht als tuberkulös zu betrachten berechtigt war, auf Tuberkulin reagierten.

Die nach der Tuberkulininjektion eintretende **Reaktion** zeigt, wie nach alledem zu erwarten, einen eigenartigen Grad von Verschiedenheit.

Wir unterscheiden am besten:

1) nach dem Beginn, zeitlich,
2) nach der Höhe, graduell,
3) nach der Dauer, temporär,

---

1) Pickert, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 4, Heft 1.
2) Kaminer, l. c.

4) nach der Differenz hinsichtlich der normalen und der Reaktionstemperatur.

Hammer[1]) stellte an der Hand einer Beobachtungsreihe von 180 diagnostisch Injizierten fest, daß nur bei einmal Injizierten die Reaktion durchschnittlich nach 15,4 Stunden, längstens nach 32 Stunden, frühestens fast unmittelbar nach der Injektion beginnt. In letzteren Fällen ist übrigens der rein psychisch-nervöse Faktor ernstlich in Betracht zu ziehen. In manchen Fällen wird es sich hier um eine rein psychogene, nicht toxische Temperatursteigerung handeln, auf die wir später noch kurz einzugehen haben werden.

Turban[2]) sah die Tuberkulinreaktion noch am 3. Tage beginnen.

Köppen[3]) sah den Eintritt der Reaktion nach einigen Stunden, als auch nach mehr als 24 Stunden.

Bandelier[4]) warnt wegen des unberechenbaren Eintritts der Reaktion davor, abends zu injizieren, weil geringe und auch mittlere Reaktionen bereits nach 4—6 Stunden unbemerkt während des Schlafes auftreten und am nächsten Morgen völlig vorüber sein können. Andererseits sah Bandelier selbst höhere Fieberreaktionen zuweilen erst nach 26—30 Stunden auftreten.

Die Höhe der Reaktion wird erreicht durchschnittlich nach 31,6 Stunden, längstens nach 60 Stunden, frühestens nach 4 Stunden.

Die Dauer der Reaktion beträgt durchschnittlich 43 Stunden, längstens 136 Stunden, mindestens 12 Stunden. Die Temperaturerhöhung beträgt durchschnittlich 1,7°, höchstens 3,7°, mindestens 1°.

Bei den nach einem milden Verfahren Injizierten (0,001, 0,003, 0,006) beginnt die Reaktion durchschnittlich nach 11,3 Stunden, längstens nach 56 Stunden, frühestens nach 2 Stunden. Die Höhe der Reaktion wird erreicht durchschnittlich nach 21,6 Stunden, längstens nach 56 Stunden, frühestens nach 8 Stunden. Die Dauer der Reaktion beträgt durchschnittlich 54,5 Stunden, längstens 204 Stunden, mindestens 12 Stunden. Die Temperaturerhöhung beträgt durchschnittlich 2°, höchstens 3,7°, mindestens 0,8°.

Bei den nach der typischen Methode injizierten Fällen (0,001, 0,005, 0,01) beginnt die Reaktion durchschnittlich nach 13,5 Stunden, längstens nach 46 Stunden, frühestens nach 1 Stunde. Die Höhe der Reaktion wird erreicht durchschnittlich nach 20,5 Stunden, längstens nach 50 Stunden, frühestens nach 2 Stunden. Die Dauer der Reaktion beträgt durchschnittlich 35 Stunden, längstens 240 Stunden,

---

1) Hammer, l. c.
2) Turban, Beiträge zur Kenntnis der Lungentuberkulose, Wiesbaden 1899.
3) Köppen, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose von L. Brauer, Bd. 2, Heft 3.
4) Bandelier, l. c.

mindestens 12 Stunden. Die Temperaturerhöhung beträgt durchschnittlich 2,1 °, höchstens 3,8 °, mindestens 0,9 °.

Das Verhältnis bezüglich des Beginns, der Höhe, der Dauer der Reaktion und der Temperaturerhöhung bei den nur 1mal Injizierten, die nur die Dose von 0,001 erhalten haben und bei den nach dem milden und nach dem typischen Verfahren Injizierten gestaltet sich demnach folgendermaßen:

Beginn der Reaktion: 15,4 : 11,3 : 13,5;
Höhe der Reaktion: 31,6 : 21,6 : 20,5;
Dauer der Reaktion: 43 : 54,5 : 35;
Erhöhung der Temperatur: 1,7 ° : 2 ° : 2,1 °.

Diese Zahlen hat nun Hammer allerdings einem verhältnismäßig kleinen Material entnommen, aber ich sehe nicht ein, weshalb Hammer vor einer Verallgemeinerung warnt. Meines Erachtens werden bei einem größeren Materiale höchstens die Schwankungen noch größer werden.

Die protrahierten Tuberkulinreaktionen sind nicht so selten, wie man gemeinhin annimmt. Ich habe sie mehrfach beobachtet. In Belzig spricht man von einer „verschleppten Tuberkulinreaktion", wenn bei der probatorischen Injektion die „Minimaldosis" überschritten wird, und somit die Tuberkulinreaktion nicht mehr „typisch" (?) in 24 Stunden abläuft.

Löwenstein und Rappoport[1]) erklären die Überschreitung der Minimaldosis als Voraussetzung der protrahierten Reaktion, ohne einen Beweis dafür zu erbringen, daß nur in diesem Falle die protrahierte Reaktion auftritt.

Ich halte es für sehr fraglich, daß die Verhältnisse so liegen, zumal auch „Minimaldosis" mir für denselben einzelnen Fall durchaus keine feststehende Größe zu sein scheint, vielmehr selbst derselbe einzelne Fall, ohne daß wir eine scharfe pathologisch-anatomische und biologische Grundlage nachzuweisen imstande wären, eine sehr verschiedene „Minimaldosis" innerhalb relativ kurzer Zeit aufweisen kann, da wir gar nicht selten ganz unvermutete Reaktionen trotz gleich gewählter Dosis bei häufig geprüften Fällen in längeren Intervallen beobachten.

Ein Gesetz über Beginn, Höhe, Dauer der Reaktion und Erhöhung der Temperaturen läßt sich nicht aufstellen, oder mit anderen Worten: Die Reaktion des Organismus nach der Tuberkulininjektion läßt sich weder zeitlich, noch quantitativ nach einem bestimmten Gesetz formulieren.

Diese Unregelmäßigkeit der Einwirkung auf den Organismus

---

1) Löwenstein u. Rappoport, l. c.

seitens des Tuberkulins hat 1891 schon C. Gerhard [1]) hervorgehoben, und seit jener Zeit ist es nicht anders geworden.

Es ist sicher, daß nicht der bloße Entzündungsprozeß im Organismus für den Umfang der Reaktion im weitesten Umfange maßgebend ist. Darüber herrscht wohl bei allen, die sich mit dem Tuberkulin beschäftigt haben, nur eine Stimme. Es ist das eine gewisse Unsicherheit, die sich für die Voraussicht des biologischen Geschehens im Organismus nach der Tuberkulineinverleibung geltend macht, welche nach meiner Ansicht als höchst unliebsam bezeichnet werden muß.

Die Versuche, diesem Übelstande zu begegnen, sind im allgemeinen nicht von besonderem Erfolge gewesen. Es lag natürlich nahe, durch Abschwächung der Dosis eine starke Reaktion und eine über Gebühr lange Dauer derselben zu verhindern. Das ist auch bis zu einem gewissen Grade gelungen, aber auch hier macht sich ein Übelstand geltend. Bei zu geringen Dosen, die hohe Bruchteile eines Milligramms betragen, reagieren, wie erwähnt, zweifellos nicht alle Tuberkulösen, welche nach unserem Wunsche reagieren sollten, und bei langsamer Steigerung spielt das noch unsichere Gesetz der kumulativen Wirkung, von der wir noch eingehend reden werden, eine Rolle. Bei starker Steigerung aber ist man wiederum der plötzlichen und nachhaltigen Reaktion ausgesetzt.

d) Praxis und Methodik der diagnostischen Tuberkulinanwendung.

Es sind für die Art des Vorgehens bei der diagnostischen Probe mancherlei Vorschläge gemacht worden, ohne daß eine Einhelligkeit aus den dargelegten Gründen schon erreicht wäre.

Koch [2]) schrieb vor: „Tritt eine Temperaturerhöhung, sei es auch um $^1/_4{}^0$ ein, dann wird mit der Dosis nicht gestiegen, sondern, nachdem die Temperatur wieder vollkommen normal geworden, dieselbe Dosis noch einmal gegeben. Sehr oft zeigt sich dann, daß die nunmehr eintretende zweite Reaktion, obwohl die Dosis die nämliche geblieben ist, doch stärker ausfällt, als die erste".

Wiederholt konnte Heermann [3]) diese Beobachtung bestätigen, nämlich daß die 8 Tage später in derselben Dosis wiederholte Injektion eine bedeutend höhere Temperatur im Gefolge hat, als die erste Injektion.

Koch hält dies für die Tuberkulinwirkung für ganz besonders charakteristisch und glaubt es als ein „besonderes Kennzeichen" für das Vorhandensein von Tuberkulose ansprechen zu können.

---

1) C. Gerhard, Klinisches Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.
2) Koch, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 48.
3) Heermann, Zeitschr. f. Krankenpflege, 1904, Nr. 5—8.

Erfolgt auf die erste Einspritzung von 0,1—1 mg keine Temperatursteigerung, dann steige man, nach Koch, auf die doppelte Dosis, aber nicht schon am nächsten, sondern erst am darauffolgenden Tage. Ist aber nach den ersten niedrigen Dosen keine Reaktion aufgetreten, dann steige man weiter bis 5 mg und schließlich auf 10 mg. Letztere Dosis pflegt Koch zweimal zu geben, und erst, wenn darauf keine Reaktion erfolgt, hält er sich zu der Annahme berechtigt, daß keine frische oder im Fortschreiten befindliche Tuberkulose vorliegt, welche eine spezifische Behandlung erfordere.

Beck[1]) injiziert ebenfalls in kurzen Pausen 1, 5, 10 mg, B. Fränkel[2]) fängt mit 1 mg an. Erfolgt weder eine allgemeine noch eine wahrnehmbare örtliche Reaktion, so macht er 3—4 Tage später die zweite Injektion mit der 5-fachen Dosis der ersten, bei Erwachsenen also 5 mg. Wenn nach der ersten Dosis eine Schwankung der normalen Temperaturkurve auch nur um wenige Zehntel Grade stattgefunden hat, so nimmt er vorsichtshalber nur die 3-fache Dosis. Erfolgt nach der zweiten Injektion weder eine allgemeine noch eine örtliche Reaktion, so wird wiederum nach 3—4 Tagen die dritte Injektion gemacht und zwar nun mit der 10-fachen Dosis, also bei Erwachsenen mit 1 cg. In den Fällen, in denen die zweite Injektion nur mit der 3-fachen Anfangsdosis ausgeführt worden ist, wird die dritte nur mit der 6-fachen Anfangsdosis gemacht. Cornet[3]) gibt zuerst 1 mg; tritt keine Reaktion ein, so pausiert er 1—2 Tage. Am 2. Tage impft er dann mit 3 mg und bei negativem Ausfall mit 6 mg. Bleibt auch hier eine Reaktion aus, so kann man nach Cornet Tuberkulose mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen.

M. Wolff[4])-Berlin beginnt in der Berliner Poliklinik für Lungenkranke die diagnostischen Tuberkulininjektionen meist mit $^1/_{10}$ mg, steigt dann auf $^2/_{10}$ mg oder $^5/_{10}$ mg, je nach der weniger oder mehr kräftigen Konstitution des Patienten, alsdann auf 1, 2, 5, 10 mg als Maximaldosis bei Erwachsenen, und 5 mg als Maximaldosis bei Kindern. Hat die letzte Dosis von 10 resp. 5 mg, die noch einmal wiederholt wird, keine Temperatursteigerung ausgelöst von mindestens 0,5° C über die Normaltemperatur des zu Prüfenden, so ist anzunehmen, daß bei dem geprüften Individuum zur Zeit kein tuberkulöser Herd vorhanden ist (Wolff). Fiebernde Patienten werden von der Injektion ausgeschlossen; durch 2—3-stündige Messungen während der ganzen

---

1) Beck, l. c.
2) B. Fränkel, Das Tuberkulin und die Frühdiagnose, Charitévortrag, Berlin 1900.
3) Cornet, Die Tuberkulose. Wien, Braumüller.
4) Wolff, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin 1904.

Beobachtungszeit wird die Temperatur des Patienten festgestellt, und die Patienten werden 2mal wöchentlich injiziert.

Röpke[1]), der die probatorische Tuberkulininjektion nur dann für in Betracht kommend ansieht, wenn die verschiedentlich ausgeführten Sputumuntersuchungen negativ ausgefallen sind, oder wenn Sputum überhaupt nicht produziert wird, will die Tuberkulosediagnose durch die Wahl nicht zu kleiner Dosen (1—5—10 mg) schnell znr Entscheidung führen. Er hält, nebenbei bemerkt, die Anwendung der Tuberkulininjektion in den Heilstätten für unbedingt notwendig.

Schlüter[2]) hält auf Grund seiner Erfahrungen an der Rostocker medizinischen Klinik viel von den kleinen Dosen und glaubt, daß auf solche nur akute Tuberkulosen reagieren, und daß Patienten mit latenten Herden und völlig tuberkelfreie Individuen auf diese kleinen Dosen Tuberkulin fast ausnahmslos nicht reagierten.

Spengler[3]) injiziert zunächst $^1/_{10}$ mg, dann $^5/_{10}$ mg; auch hier sind Modifikationen möglich.

So fängt Turban[4]) mit $^1/_2$ mg an und macht in 3-tägigen Intervallen Injektionen von $^1/_2$ mg, 2 mg, 5 mg.

Petruschky[5]) rät zu einem milden Verfahren. Er gibt bei der ersten Injektion $^1/_{10}$ mg, läßt dann eine Pause von 1—2 Tagen eintreten, es folgt die Injektion von $^5/_{10}$ mg, nach einer Pause 2 mg; als 4. Injektion folgen nach einer Pause 5 mg.

Kremser[6]) steigt bei den probatorischen Injektionen ziemlich rasch, da beim Vorgehen mit zu kleinen Dosen zum Zweck probatorischer Impfung sehr rasch eine steigende Immunisierung des Körpers eintrete, und daher sehr leicht eine positive Reaktion ausbleibe.

Auch B. Fränkel[7]) meint, daß die Tuberkulösen nach der ersten Injektion nicht mehr so stark reagieren, wie vorher.

A. Möller[8]) betont, man dürfe die Differenzen zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen nicht zu gering nehmen, da sonst bei den Patienten eine allmähliche Gewöhnung an das Mittel eintrete, und dann keine Reaktionen ausgelöst würden. Möller[9]) gibt daher bei kräftig Konstituierten $^2/_{10}$ mg, bei Schwächlichen $^1/_{10}$ mg. Als Reaktion gilt, wie schon erwähnt, + 0,5° C gegenüber der Normaltemperatur. Bei fehlender Reaktion nimmt er 2—3 Tage nach der ersten Injektion $^5/_{10}$—1 mg. Wenn auch auf diese keine Temperaturerhöhung ein-

1) Röpke, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose von L. Brauer, Bd. 1.
2) Schlüter, Deutsche med. Wochenschr., 1904.
3) Spengler, Zur Diagnose geschlossener Lungentuberkulose. Davos 1900.
4) Turban, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Wiesbaden, Bergmann.
5) Petruschky, l. c.
6) Kremser, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
7) B. Fränkel, l. c.
7) A. Möller, im Handbuch der Therapie der Lungenschwindsucht von Schröder-Blumenfeld.
9) Möller und Kayserling, Zeitschr. f. Tuberkulose, 1902, Bd. 3, H. 4.

getreten ist, dann steigt er wiederum nach mehreren Tagen auf 3 bis 5 mg und bei fehlender Reaktion auf 6 bis 10 mg. Ist auf $^2/_{10}$ mg eine Temperaturerhöhung eingetreten, so ist sie, selbst wenn sie 0,5° C und mehr beträgt, nicht ohne weiteres als Tuberkulinreaktion aufzufassen. Erst durch eine zweite Injektion kann in dieser Hinsicht ein sicherer Aufschluß gewonnen werden. Möller gibt daher nach Eintritt von normaler Temperatur die gleiche Dosis noch einmal. Sehr oft zeigt sich dann erheblich stärkere Reaktion. Ist bei Erwachsenen auf 10 mg, bei Kindern auf 5 mg keine Temperaturerhöhung um 0,5° C im Vergleich mit der Normaltemperatur aufgetreten, so gilt die Reaktion als negativ.

Pickert[1]) gibt als Anfangsdosis $^1/_2$ mg. Bei negativem Ausfall der Reaktion macht er eine Pause von 6 bis 8 Tagen, um eine „Gewöhnung zu vermeiden". Die zweite Dosis ist $^3/_4$ mg, später sogar nur $^1/_2$ mg, Bei so geringen Dosen hielt Pickert eine erhebliche Allgemeinbeeinträchtigung wie die Hervorrufung einer Reaktion bei Gesunden für so gut wie ausgeschlossen.

Bandelier[2]), welcher ziemlich ausschließlich wie Koch vorgeht, verwirft diese Pickertsche Methode. Er hält es für durchaus nicht verständlich, daß jemand, der $^1/_2$ mg völlig reaktionslos vertragen habe, nach 6 bis 8 Tagen auf die gleiche Dosis mit Fieber reagieren solle, nachdem das erste Tuberkulinquantum bereits größtenteils oder ganz aus dem Körper ausgeschieden sei.

Bandelier übersieht meines Erachtens dabei, daß zweifellos uns noch völlig unbekannte Faktoren beim Zustandekommen der Reaktion mitspielen, und von einer Gesetzmäßigkeit vorläufig noch gar keine Rede sein kann. Er hält die kumulative Wirkung für das charakteristische Erkennungszeichen der Tuberkulinreaktion. Bandelier verlangt unbedingt die doppelte Gabe der gleichen Dosis und wiederholt sogar bei 10 mg!

Ich möchte Bandelier nur Senators[3]) Bericht entgegenhalten, der mit Recht nachdrücklich behauptete, daß die Temperaturen allein oder hauptsächlich keinen sicheren Anhalt gewähren, nach welchem sich für die Abmessung der Dosis und der Zeitfolge der einzelnen Injektionen Bestimmungen treffen ließen.

So hatte z. B. einer der Senatorschen Kranken in gemessenen zeitlichen Zwischenräumen dreimal je 1 mg Tuberkulin Koch erhalten, ohne mit Fiebertemperatur zu reagieren. Nach Verabfolgung der vierten Einspritzung von gleicher Höhe trat plötzlich und ganz unerwartet eine typische Reaktionstemperatur von 40,2° C auf.

---

1) Pickert, l. c.
2) Bandelier, l. c.
3) Senator, Klinisches Jahrbuch, Ergänzungsband, 1891.

In neuester Zeit erklärt Foss[1]), daß er gleich anderen nach langer Vorbereitung noch auf 7 mg bis 1 cg ganz schwere Erstreaktionen sah, und fügt hinzu, man müsse bei solchen Beobachtungen sich wohl bildlich sagen, daß man seine Patienten im Dunkeln auf ein unbekanntes Hindernis schicke, von dem man nur wisse, daß man dauernde Schädigungen durch dasselbe hindern kann; aber ob er nur strauchele oder sich die Nase blutig schlage, das wisse man nicht!

Haben wir nach unseren Erörterungen gesehen, daß das Zustandekommen der Tuberkulinreaktion noch nicht scharf formulierbaren Gesetzen unterliegt, ja, daß trotz bestehender Tuberkulose die Tuberkulinreaktion ausbleiben kann, so haben wir uns noch mit einigen Schlüssen aus diesen Beobachtungen zu beschäftigen.

Zunächst ist gegenüber der oft erörterten Frage, ob eine Tuberkulinimmunität identisch sei mit einer Immunität gegen Tuberkulose, festzustellen, daß sicher trotz Tuberkulinimmunität der Krankheitsprozeß, bezw. die unseren Untersuchungsmethoden zugänglichen Symptome fortbestehen können (s. auch Löwenstein und Rappoport[2]). Es erklärt sich diese Tatsache wiederum aus der Gewöhnung des Organismus an das eingeführte Gift. So interessant diese bloße Tatsache ist, so setzt sie doch den Wert der Tuberkulindiagnostik begreiflicherweise in länger mit dem Kochschen Mittel behandelten Fällen erheblich herab.

Es ist demnach durchaus unangängig, nach einer Kur in der Heilstätte, oder nach einer Tuberkulinbehandlung den Grad des Erfolges an den Ausgang der Tuberkulininjektion knüpfen zu wollen. Dieser Erkenntnis verschließen sich auch namhafte Anhänger des Tuberkulins nicht.

Petruschky[3]) erklärt mit Recht: „Die Unempfindlichkeit am Ende der Kur kann an sich niemals als Beweis der Heilung angesehen werden, da leicht durch mildes Steigen in der Dosierung des Tuberkulins Phthisiker mit Bazillenauswurf gegen Dosen auch über 1 g hinaus unempfindlich gemacht werden können, ohne daß sie den Bazillenauswurf verlieren.

Die Feststellung, ob ein Tuberkulöser von seiner Krankheit endgültig geheilt ist, ist bekanntlich meist sehr schwer. Ich stimme mit Petruschky[4]) überein in der Festlegung, daß unter „Heilung“ eine derartige Wiederherstellung zu verstehen sei, daß Rückfälle der gleichen Krankheit ausgeschlossen sind, also eine völlige Entfernung oder Abtötung der Tuberkelherde. Es ist nun zu beobachten (Pe-

---

1) Foss, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 6, Heft 5.
2) Löwenstein und Rappoport, l. c.
3) Petruschky, Heilung der Tuberkulose. Leipzig 1904.
4) Petruschky, Berliner Klinik, Heft 188, 1904.

truschky), daß während jeder günstig verlaufenden Tuberkulinkur ein Verlust der Reaktionsfähigkeit selbst auf größere Dosen eintritt — ohne daß darum schon die Heilung erfolgt zu sein braucht, d. h. also: Es geht Reaktionsfähigkeit und Rückgang des tuberkulösen Prozesses nicht Hand in Hand. — Petruschky beobachtete, daß nach Ablauf von 2 bis 3 Monaten bei „den nicht geheilten Fällen“ die Reaktionsfähigkeit wieder auftrat. Die Beobachtung ist ohne Zweifel sehr interessant und wichtig. Sie läßt aber dem kritischen Untersucher die Frage offen: Sind auch alle Fälle, bei denen nun die Reaktion nach 3 Monaten nicht wieder auftritt, sicher als geheilt anzusehen? — Das erscheint mir sehr fraglich!

In der Tat liegen häufig die pathologischen Verhältnisse im Organismus recht kompliziert. Ich stimme Petruschky bei in der Auffassung, daß neben offenen ausgeheilten Krankheitsherden noch ungeheilte geschlossene bestehen können, und zwar anscheinend viele Jahre lang. Petruschkys Fall ist recht lehrreich, so daß ich ihn hier wiedergeben möchte:

1891 erkrankte ein Mann, Tuberkelbazillen im Auswurf, doppelseitige Affektion. Tuberkulinbehandlung 1895/96. Frei von Auswurf seit Sommer 1896. Oktober 1896 Tuberkulinprüfung mit negativem Ausfall. Seitdem fast jedes Jahr einmal von Petruschky untersucht und frei von katarrhalischen Erscheinungen gefunden. Anfang 1903 im Anschluß an einen akuten Katarrh wieder Tuberkelbazillen im Auswurf. Mehrfache Untersuchung sicherte den Befund. Rezidiv nach mehrwöchigem Aufenthalt im Süden relativ rasch vorüber. Nachprüfung mittelst Tuberkulin steht noch aus.

Es ist in diesem Falle auffallend, daß eine positive Tuberkulinreaktion im Oktober 1896 ausblieb, obwohl nach dem weiteren beobachteten Verlaufe als wahrscheinlich angesehen werden muß, daß noch eine ungeheilte Tuberkulose bestand, die erst Anfang 1903 wieder aufflackerte. Es ist schade, daß über diagnostische Tuberkulininjektionen in der Zeit vom Jahre 1897 bis 1903 Petruschky nichts berichtet hat.

Der Schluß ist indessen wohl berechtigt — und Petruschky entzieht sich ihm auch nicht! — daß der negative Ausfall der Tuberkulinreaktion nicht beweiskräftig ist. Wenn Petruschky dies nur für „gewisse Ausnahmefälle“ gelten lassen will, so scheint mir diese Einschränkung nicht ohne weiteres berechtigt, zumal gerade die „ungeheilten geschlossenen Tuberkulosen“ nach meiner klinischen Erfahrung überaus häufig vorkommen.

Wenn Bandelier also angibt, daß 60 Proz. seiner lediglich durch hygienisch-diätetische Behandlung zur „vollkommenen Ausheilung“ gelangten Lungentuberkulosen auf 10 mg nicht mehr reagierten,

so mag das als reine Tatsache verzeichnet werden, aber weitere Schlüsse läßt dieselbe nicht zu, da wir durchaus keine klare Einsicht in die Verhältnisse besitzen, unter welchen Tuberkulöse, die anfangs einer Kur positiv reagiert haben, später nicht mehr reagieren, oder aber zu einer erneuten Reaktion zurückkehren.

Zu den Beobachtungen Bandeliers übrigens bemerkte E. Neisser[1]), wenn man bedenke, daß zur Erzielung seiner Resultate 5—6 Monate nötig gewesen seien, die dem Durchschnitt der Heilstättenpatienten wohl nicht gewährt werde, so sei zu bezweifeln, daß die Zahlen genügend hoch seien, bezw. genügend gut mit dem klinischen Urteil übereinstimmten, um die Heilstättenärzte zu veranlassen, ein so strenges Kriterium an ihre Heilerfolge zu legen.

Ebensowenig existiert eine klare Statistik darüber, ob Gesunde, die 1mal auf 5 mg oder 1 cg Tuberkulin reagiert haben, dasselbe Verhalten nach einigen Wochen oder Monaten zeigen.

Es ist bis heute keinenfalls gelungen, durch Tuberkulinimmunität eine Immunität gegen Tuberkulose zu setzen. Höchstens kann man sagen, daß eine Immunität gegen Tuberkulin gleichbedeutend sei mit einer Immunität gegen mehrere auch endogene Gifte der Tuberkelbazillen, ein Standpunkt, für den sich auch Löwenstein und Rappoport ausgesprochen haben.

Diese Beziehungen zwischen Tuberkulinwirkung und Immunität bedürfen zweifellos noch langwieriger Forschungen.

Nourney[2]) hat neuerdings sich dahin ausgesprochen, daß der Tuberkelbazillus dazu beitrage, daß sich eine echte Immunität des Organismus entwickele (?), und daß es gelinge, durch richtige Leitung dieser Entwickelung die Zerstörungsvorgänge zu hindern. Eine solche Leitung geschehe durch energetische Leistungen des Tuberkulins, nicht durch chemisch-histologische, indem eine Vermeidung von Reaktionsgewebe und die Herbeiführung einer ausschließlichen serösen Durchtränkung durch kleinste, in großen Intervallen gegebene Tuberkulindosen anzustreben sei.

In diesem Zusammenhange möchte ich auch darauf hinweisen, daß die interessanten und in mannigfacher Weise praktisch wertvollen Beobachtungen der Agglutinationserscheinung sowohl beim Typhus, wie bei der Tuberkulose hinsichtlich der Immunität gegen die gleichnamige Krankheit eine nur recht geringe Ausbeute bisher geliefert haben. Es spielen bei dieser, falls sie überhaupt in annähernd gleicher Weise im Organismus vor sich geht, wie im Reagenzglase, noch eine Anzahl Faktoren mit, welche einen unbedingten Schluß von der Agglutination auf

1) E. Neisser, Referat auf der II. Vers. der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
2) Nourney, l. c.

die Immunität des Organismus nicht zulassen. In erster Linie aber scheint mir bisher viel zu wenig hervorgehoben zu sein, daß Reagenzglas und Organismus zwei höchst verschiedene Dinge sind, daß chemisch-biologische Vorgänge im präparierten Experiment durchaus anders ablaufen, wie in einem tierischen oder menschlichen Organismus, in dem Chemismus, physiologische und physikalische Verhältnisse ausschlaggebend sind, ohne daß wir sie außerhalb des Organismus in genau derselben Weise nachzuahmen im stande wären.

e) Die Kumulationsfrage und die Ueberempfindlichkeit im Organismus.

Löwenstein und Rappoport[1]) machen mit Recht darauf aufmerksam, daß der Begriff „kumulative Wirkung“ von pharmakologischer Seite nicht scharf genug gefaßt sei. Denn er läßt vollkommen offen: Ist diese Erscheinung zurückzuführen auf **eine durch langsame Ausscheidung zustande kommende Summation der Reize, oder wird die Empfindlichkeit des Organs gegenüber neuen Reizen derselben Art gesteigert?**

Dieselben Beobachter halten die Annahme für gerechtfertigt, daß durch eine einmalige Tuberkulosegiftinjektion eine Umstimmung des Organismus in dem Sinne einer Überempfindlichkeit gegen das Tuberkulosegift sich vollziehe. Sie nehmen an, daß die Reaktionsdosis mit fortschreitendem Krankheitsprozeß sinkt, und daß ferner eine Ueberempfindlichkeit nach Tuberkulineinspritzung entsteht, die sich nach Anwendung des Alttuberkulins sowohl diesem Mittel, als auch anderen Tuberkulinpräparaten, auf deren eingehende Erörterung ich wegen der Fülle des vorliegenden Materials verzichtet habe, gegenüber äußert. Bei manifest Tuberkulösen halten sie die Überempfindlichkeit bereits durch den Krankheitsprozeß selbst für vorgebildet, bei den latent Tuberkulösen bewirke dieselbe eine Tuberkulininjektion.

Mit Recht scheint mir Schroeder[2]) dieser supponierten spezifisch-biologischen Hypothese gegenüber darauf hinzuweisen, daß Krehl[3]) durch sehr genaue Experimente erhärtete, daß die mannigfachste Beeinflussung des tierischen Organismus denselben empfindlicher mache gegen Einwirkungen auf seine Temperaturregulierung. Krehl konnte das für die verschiedensten Bakteriengifte, Eiweißarten und andere Substanzen nachweisen. Wir haben

---

1) Löwenstein und Rappoport[1]) l. c.
2) Schroeder, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 6, Heft 5.
3) Krehl, Arch. f. experim. Pathologie, Bd. 53, 1895.

auf diese Untersuchungen und ihre weitgehende Bedeutung schon im „chemisch-biologischen Teile“ unserer Abhandlung hingewiesen.

Löwenstein und Rappoport beantworten also die Frage, ob es sich in den Fällen stärkerer Reaktion bei zweiter Dosis um eine Summation der Reize auf Grund nur langsamer Ausscheidung handele oder um eine Steigerung der Empfindlichkeit des Organismus gegenüber neuen Reizen derselben Art, dahin, daß sie den kumulativen Effekt leugnen und an eine Überempfindlichkeit des Organismus glauben, ähnlich manchen Beobachtungen in der Immunitätslehre. Sie ziehen eine Parallele zu den Ergebnissen v. Behrings bei seinen Tetanusstudien beim Pferde, zu dem **„Phänomen der paradoxen Reaktion“.**

Den Begriff der Ueberempfindlichkeit hat bekanntlich v. Behring in die Immunitätslehre eingeführt. v. Behring deduzierte: Bei der isopathischen Immunisierung werden die giftempfindlichen lebenden Teile zu modifizierter Tätigkeit veranlaßt, und sie erleiden dadurch Zustandsänderungen, welche unter anderem dadurch zum Ausdruck kommen können, daß eine spezifische Giftüberempfindlichkeit eintritt. Würde nun auch eine spezifische Giftunterempfindlichkeit im Gefolge der isopathischen Giftbehandlung einwandsfrei nachgewiesen werden können, dann wäre die Frage nach der Möglichkeit der histogenen Natur einer erworbenen Immunität positiv entschieden. Ich hatte früher an tetanusgiftbehandelten und dadurch hochimmun gewordenen Pferden eine solche Unterempfindlichkeit zu finden geglaubt, bin aber durch oft wiederholte Untersuchungen mehr und mehr zu der Überzeugung gekommen, daß die Unterempfindlichkeit nur vorgetäuscht wird durch das Übersehen des im Blute noch vorhandenen Antitoxingehaltes. Bei genauen vergleichenden Untersuchungen des krankmachenden Effekts bestimmter Giftdosen an Tieren, die einerseits durch isopathische, andererseits durch antitoxische Immunisierung auf denselben Antitoxingehalt im Blute gebracht waren, habe ich sogar den Eindruck gewonnen, als ob die ersteren stärker giftempfindlich sind, als die letzteren, woraus zu entnehmen wäre, daß nach Abzug der hämatogenen Immunität bei den isopathisch immunisierten Individuen eine histogene Überempfindlichkeit zurückbleibt.

Es reagiert bekanntlich der Organismus, der einmal eine Diphtherieinjektion erhalten hat, in anderer Weise und viel empfindlicher, als der normale. Das normale Tier zeigt auf eine Injektion eines äquilibrierten Toxin-Antitoxingemisches keinerlei Reaktion, ein aktiv immunisiertes Tier hingegen antwortet auf eine derartige Injektion mit einer erneuten Antitoxinbildung. — Löwenstein und Rappoport beobachteten, daß die durch diagnostische Reaktion geschaffene Überempfindlichkeit noch 1 Jahr später beim Einsetzen der Therapie

zu tage trat. Fälle, welche während eines früheren Aufenthalts in der Heilstätte erst auf 5 mg reagiert hatten, reagierten bei der 4 bis 12 Monate später einsetzenden therapeutischen Injektion schon auf die ersten Injektionsdosen von $^1/_{10}$ und $^2/_{10}$ mg mit Fieber. Die erhöhte Empfindlichkeit konnte indessen nicht auf ein Fortschreiten des Krankheitsprozesses zurückgeführt werden.

Diese Beobachtung ist biologisch recht interessant, wirft aber ein wenig vertrauenerweckendes Streiflicht auf die diagnostische Verwertbarkeit der Tuberkulininjektionen.

Löwenstein und Rappoport sprechen somit nicht mehr von einer kumulativen Wirkung des Tuberkulins sondern von einer Überempfindlichkeit des Organismus und bezeichnen als Überempfindlichkeit die Tatsache, daß der Organismus auf den zweiten oder dritten Reiz anders reagiert, als auf den ersten quantitativ und qualitativ gleichartigen Reiz.

E. Neisser[1]) hebt hervor, daß frische Fälle auf mehrfach wiederholte (bezw. rasch gesteigerte) kleine Dosen besonders empfindlich werden.

Die praktischen Erfahrungen Petruschkys, wonach eine Gewöhnung des tuberkulösen Organismus an das Tuberkulin eintritt, haben wir bereits erwähnt. Sie sind gesammelt an der Hand des sogenannten „Etappenverfahrens“, mit dem wir uns noch zu beschäftigen haben werden, welches speziell für das Studium der biologischen Geschehnisse im Organismus nach der Tuberkulininjektion sehr wertvoll genannt werden muß. Petruschky ging in demselben nach seinem Berichte häufig so vor, daß er die Behandlung abbrach, sobald die Reaktionsfähigkeit auf mittlere Dosen (etwa 30—50 mg) erschöpft war, machte dann eine Pause und wartete, bis wieder Reaktionsfähigkeit auf geringe Dosen eintrat. Letztere findet sich meist nach einiger Zeit wieder ein. Petruschky glaubt, wie schon erwähnt, die Unempfindlichkeit gegen größere Tuberkulindosen durchschnittlich auf etwa 3 Monate veranschlagen zu können. Im 4. Monat fand er in der Regel bereits wieder Reaktionsfähigkeit auf 1—10 mg vor. In „Ausnahmefällen“ soll sie schon schneller wiederkommen.

Was in dieser Frage allerdings Regel und Ausnahme ist, scheint mir noch nicht sicher ausgemacht. Es gehört zur Klärung dieser Verhältnisse noch ein weitaus größeres Material, als bisher vorliegt.

1903 bemerkt Petruschky[2]), daß Patienten, die gegen sehr hohe Tuberkulindosen unempfindlich gemacht worden waren, nicht so

1) Neisser, l. c.
2) Petruschky, in Festschrift für Robert Koch, Jena 1903.

schnell und nicht so vollständig zur Empfindlichkeit gegen ganz kleine Tuberkulindosen zurückkehren, wie andere. Bei diesen will er also die Nachprüfung nicht auf Dosen bis zu 10 mg beschränkt wissen, sondern bis zu der von Götsch verwendeten maximalen Prüfungsdosis von 50 mg in raschen Sprüngen vorgehen. Aber wie steht es dann mit der Zuverlässigkeit? Man gibt sich ja dann schon wieder mit Dosen ab, bei denen auch Gesunde reagieren!

Bei der Verschiedenartigkeit der Wirkung des Tuberkulins im Organismus glaube ich, daß auch in dieser Frage des Verlustes und der Wiederkehr der Tuberkulinempfindlichkeit große Verschiedenheit obwalten wird.

Immerhin schließt das Auftreten des Verlustes der Tuberkulinempfindlichkeit eine große Beschränkung des Wertes der Tuberkulinanwendung für die Diagnose der Ausheilung des tuberkulösen Prozesses in sich, worauf ich bereits auf der II. Versammlung der Tuberkuloseärzte im November 1904 zu Berlin hinzuweisen Veranlassung genommen habe. — Wenn nun weiterhin Petruschky den Schluß zieht, daß auch diejenigen noch nicht geheilt sind, bei welchen kein anderes Symptom als die wiedergekehrte Tuberkulinreaktion für Tuberkulose spreche, somit Petruschky den positiven Ausfall der Tuberkulinreaktion an sich allein für ebenso beweisend wie den Bazillenauswurf hält, so unterliegt es noch großen Zweifeln, ob diese dem Tuberkulin supponierte Bedeutung wirklich berechtigt sei. Für die Praxis der Heilstätten, in denen man sich der Anwendung des Tuberkulins bedient, bleibt vor allen Dingen wichtig, daß, wie Petruschky selbst mit Recht hervorhebt, und wie ich schon erwähnte, die Unempfindlichkeit gegen Tuberkulin am Ende der Kur an sich niemals als Beweis der Heilung angesehen werden kann, obwohl diese anfangs naheliegende Auffassung bei manchen neue Nahrung erhalten hat durch den Ausspruch von Götsch[1]), daß er seine Patienten für geheilt halte, wenn sie bei der Behandlung die Dosis von 1 g alten Tuberkulins erreicht haben. Daß diese Auffassung nicht allgemein zutreffend ist, damit stelle ich mich mit Petruschky, dem wir eingehende Nachprüfungen verdanken, auf den gleichen Standpunkt.

Ist es uns bisher nicht gelungen, die scharfe biologische Grundlage für die Erscheinung des Verlustes der Tuberkulinempfindlichkeit festzulegen, so wird es uns ebensowenig möglich sein, dieselbe für die Wiederkehr der Tuberkulinempfindlichkeit zu präzisieren.

Helferich[2]) beobachtete, daß die zweite und dritte Injektion

---

1) Götsch, Deutsche med. Wochenschr., 1901, Nr. 25.
2) Helferich, Klin. Jahrb., Ergänzungsbd. 1891.

gleicher Dosis häufig die gleiche oder eine höhere Fiebersteigerung zur Folge hat, als die erste, dann aber bleibt eine Abnahme der Wirkung bei weiteren Injektionen gleicher Dosis nicht aus (?).

Trendelenburg[1]) beobachtete, daß bei manchen Kranken die Empfindlichkeit auch für rasch steigende Dosen schnell abnahm, bei anderen Kranken bei gleichbleibender oder langsam steigender Dosis während der ersten 3 Wochen der Beobachtungszeit fast dieselbe blieb, oder sich bei gleichbleibender Dosis steigerte, um sich dann erst allmählich zu verlieren.

Weber[2]) fragte: „Tritt kumulative Wirkung bei mehrmaliger Anwendung der gleichen Dosis ein?“ — und antwortete darauf, daß zwar Koch selbst betont habe, daß die Reaktionsfähigkeit nach längerer Anwendung des Kochschen Mittels nachlasse. Es komme aber auch vor, daß die Reaktionswirkungen bei den 2., 3., 4. Einspritzungen immer heftiger wurden, obgleich die gleiche Dosis eingespritzt wurde. Das war in 4 der von Weber beobachteten Fälle so auffällig bemerkbar, daß er zu schwächeren Einspritzungen zurückkehren mußte. Wenn man annehme, meint Weber, daß die tuberkulösen Stellen bei jeder Einspritzung mehr und mehr gestört würden und eine geringere örtliche Reaktion hervorrufen sollten, so sei die Beobachtung, daß eine kumulative Wirkung in einzelnen Fällen auftrete, sehr merkwürdig.

Auch für die Praxis wichtig ist die Tatsache, daß auch bei notorisch Tuberkulösen die ersten Injektionen völlig symptomlos verlaufen können, auf Grund der schon erwähnten höchst verschiedenartigen Empfindlichkeit der Individuen gegen Tuberkulin, und erst allmählich eine Reaktion beobachtet wird.

So berichtete 1891 schon Henoch[3]) von einem 9-jährigen schwächlichen Mädchen mit sicherer Lungentuberkulose, welches auf $^5/_{10}$ und $^7/_{10}$ mg nicht, sondern erst auf 1 mg reagierte. Auch von chirurgischen Beobachtern wird mehrfach angegeben, daß die Reaktion erst nach einer Reihe von Injektionen aufgetreten sei. Ob wir hier von einer rein kumulativen Wirkung sprechen dürfen, erscheint mir zweifelhaft, jedenfalls aber ebensowenig von einer Gewöhnung des Organismus an das eingeführte Gift. Es behält also auch für die Frage, ob eine Gesetzmäßigkeit besteht für die Reaktionsfähigkeit des Organismus bei wiederholter Injektion (Kumulationsfrage) der Satz seine Gültigkeit, daß die Reaktionsfähigkeit des Einzelorganismus von individuellen zunächst unbestimmbaren Faktoren abhängig ist.

---

1) Trendelenburg, Klin. Jahrb., Ergänzungsbd. 1891.
2) Weber, ibid.
3) Henoch, l. c.

Wie will man ungezwungen die nicht so seltenen Beobachtungen schwerer Erstreaktionen, trotz langer Vorbereitung, noch auf 7 mg erklären, auf die, wie schon erwähnt, Foss[1]) in neuester Zeit aufmerksam macht?

Eine Bestätigung dieser höchst eigenartigen biologischen Manifestation scheint mir auch in dem Vorgang zu liegen, auf den meines Wissens zuerst Turban 1891 in der Diskussion auf dem Kongreß für innere Medizin die Aufmerksamkeit lenkte, und den er mit „Nachfieber“ bezeichnete. Nach Turban treten Temperaturen von 37,5° bis 38° und darüber mehrere Tage nach einer vielleicht fieberlosen Reaktion sprungweise auf und wiederholen sich, manchmal nur für die Dauer von einer oder wenigen Stunden eine Woche lang und länger in unregelmäßigen Intervallen, oder es bleibt die Temperatur kontinuierlich einige Zehntel über der Norm.

Die ursprünglich Kochsche Auffassung, daß das Vertragen größerer Dosen Tuberkulin als Folge der allmählichen Abstoßung des tuberkulösen reaktionsfähigen Gewebes anzusehen sei, ist bekanntlich nicht haltbar. Es kann allerdings in Fällen von Lupus nach einer Anzahl kräftiger Reaktionen in der Tat eine völlige Abstoßung des vorhandenen reaktionsfähigen Gewebes eintreten, und für diese Fälle mag die Deutung passen, aber bei allen anderen Fällen sind wir über den eigentlichen Kern der Sache nicht im klaren und müssen uns damit begnügen, eine „Giftfestigkeit“ anzunehmen, ohne über das Wesen derselben genauere Auskunft geben zu können als die, daß wir eine Passivität des Organismus gegenüber dem Tuberkelgift vor uns haben. Jedenfalls aber steht außer Zweifel, daß das Aufhören der Reaktionsfähigkeit des tuberkulösen Individuums auf größere Dosen Tuberkulin nicht etwa ein Beweis für das Verschwinden des vorhanden gewesenen tuberkulösen Gewebes ist (Petruschky).

Ferner ist es sehr eigenartig und bemerkenswert, daß innerhalb der Dauertuberkulinbehandlung die Empfindlichkeit nicht etwa für unsere Erkenntnis gesetzmäßig stufenweise abnimmt, vielmehr macht sich auch hier wieder der Satz von der Unberechenbarkeit der Tuberkulinwirkung geltend.

Im zweiten Falle Petruschkys[2]) werden übrigens bei einer längeren Behandlung mit Tuberkulin „häufig leichtere Reaktionen bis 37,6°“ erwähnt; „einmal trat auch eine sehr kräftige Reaktion bis 39,7° auf“, schreibt Petruschky. Die Erklärung für diese Beobachtung dürfte uns, analog den Fosschen Beobachtungen, schwer fallen.

---

1) Foss, l. c.

2) Petruschky, Über die Behandlung der Tuberkulose nach Koch, Intern. Ärztekongreß zu Moskau, Vorträge. Leipzig 1900.

f) Die Tuberkulindiagnostik beim Rinde.

Die Erfahrungen, welche man mit der Tuberkulindiagnostik bei Rindern machte, müssen wir an dieser Stelle ebenfalls kurz berühren.

Alb. Fränkel-Badenweiler[1]) wies darauf hin, daß in vielen Publikationen allerdings durchschnittlich 10—20 Proz. der Impfungen mit den folgenden Sektionsbefunden beim Schlachten der Tiere nicht übereinstimmten. In 8000 genau verfolgten Versuchen dagegen, welche Fränkel aus 4 Arbeiten zusammenstellte, waren es indessen nur 2—3 Proz. der Fälle, deren Impfresultat und Sektionsbefund im Widerspruch standen. Auffallend ist, daß einmalige Reaktion der kranken Tiere eine Zeitlang gegen neue Impfung unempfindlich macht, so daß nach Fränkel sich die Bauern und Händler besonders in Frankreich, nach Kremser[2]) auch in Dänemark, kurz: in den Ländern, in denen für einzuführendes Hornvieh der Impfzwang besteht, dieses Umstandes zu ihrem Vorteil bedienen.

Voges[3]) hatte unter 7327 Fällen nur 2,7 Proz. Fehlresultate, Nocard bei 124 Fällen nur eine fehlende Übereinstimmung. Bang[4]) hält für die Anwendung beim Rinde das Tuberkulin „wohl nicht für ein vollkommen unfehlbares Diagnostikum", indem eine Reaktion in einigen Prozenten von Fällen bei tuberkulösen Tieren ausbleiben kann, wie es auch auf der anderen Seite bisweilen nicht gelingt, tuberkulöse Prozesse bei Tieren zu finden, bei denen die Reaktion deutlich zu Tage getreten war. Letztere Fälle hält allerdings Bang für äußerst selten und glaubt, daß sie sicher in der Regel auf einer mangelhaften Untersuchung beruhten, welche leicht zu verstehen sei, wenn man bedenkt, daß einige wenige Tuberkeln von der Größe eines Stecknadelkopfes genügen, um Reaktion zu erzielen.

Für schlimmer hält Bang dagegen die Tatsache, daß die Reaktion bisweilen, wenn auch selten, bei sehr stark tuberkulösen und gerade sehr ansteckungsgefährlichen Tieren ausbleibt.

Auch Ostertag hat häufig bestätigt gefunden, daß schwer tuberkulöse Kühe auf Tuberkulin nicht reagieren, und er erklärt im Sinne von Koch und Ehrlich diese Tatsache damit, daß durch das von den im Körper befindlichen Tuberkelbazillen produzierte Tuberkulin eine solche Sättigung eingetreten sei, daß der Tierkörper auf künstlich eingeführtes Tuberkulin nicht mehr zu reagieren vermag.

---

1) Fränkel, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 1, Heft 4.
2) Kremser, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
3) Voges, vgl. dazu Heermann, Zeitschr. f. Krankenpflege, Bd. 26, 1904, Nr. 5—8.
4) Bang, Tuberculosis, Vol. 3, 1904, Nr. 5.

Bang meint, daß diese Beobachtung, welche früh konstatiert wurde, mit Recht als Einwand gegen die Anwendung des Tuberkulins als Diagnostikum beim Rinde angeführt werden könne. Er betont demgemäß die Notwendigkeit sorgfältiger klinischer Untersuchung und bezeichnet die Tuberkulineinspritzung als kein absolut unfehlbares diagnostisches Mittel.

Der gleichen Überzeugung gibt Kühnau[1]) Ausdruck, der 3924 Rinder impfte.

Dennoch wird man Bang beistimmen können, wenn er in der Einführung des Tuberkulins doch einen kolossalen Fortschritt in unserem Können, das Vorhandensein der Tuberkulose bei dem Vieh zu erkennen, erblickt. Man wurde hierdurch in die Lage versetzt, die Krankheit in einem sehr frühzeitigen Stadium ihrer Entwickelung und in Fällen, wo sie nur eine minimale Entwickelung hatte, erkennen zu können. In hohem Grade sind durch die Anwendung des Tuberkulins unsere Ansichten über die Rindviehtuberkulose geändert, ja umgewälzt worden. Man wußte wohl vor dieser Zeit auf Grund der aus den großen Schlachthäusern herrührenden statistischen Angaben, daß die Tuberkulose an manchen Stellen weit mehr verbreitet war, als die tägliche Erfahrung zu zeigen schien; so fand man z. B im Kopenhagener Schlachthause in den Jahren 1888—1891, daß 16 bis 18 Proz. von den ausgewachsenen Rindern mehr oder weniger mit Tuberkulose behaftet waren, während in Leipzig sogar über 20 Proz. derselben tuberkulös waren; in hohem Grade wirkte es jedoch verblüffend, als man 1891 und in den darauffolgenden Jahren durch Tuberkulinproben an großen Beständen, welche scheinbar ein gesundes Aussehen hatten, herausfand, daß ca. 80 Proz. der Kühe, 40—70 Proz. der Stiere und Ochsen und 40 Proz. des Jungviehs auf Tuberkulin reagierten. Zu ähnlichen Resultaten gelangte man später überall. Die Landleute konnten anfangs gar nicht fassen, daß dieses seine Richtigkeit haben könnte. Man war nämlich daran gewöhnt, mit den Fällen zu rechnen, in denen die Tuberkulose deutliche Symptome zeigte, wie z. B. Husten, Abmagerung u. dgl., und bei Beständen, wie oben erwähnt, konnte dieses vielleicht nur 5 Proz. des Viehs ausmachen. Man fand jetzt durch die Tuberkulinuntersuchungen, daß die Tuberkulose in Wirklichkeit in den meisten, namentlich in großen Beständen, in denen sie in einer Reihe von Jahren vorhanden gewesen war, eine überaus große Anzahl Tiere angesteckt hatte, ja nicht selten sämtliche Tiere (Bang).

In vielen Schriften bekennt sich auch v. Behring zur Wertschätzung der Tuberkulindiagnostik beim Rinde, ohne indessen die Möglichkeit von Fehlschlüssen zu bestreiten.

---

1) Kühnau, Berliner tierärztl. Wochenschr., 1899.

v. Behrings[1]) Urteil ist bemerkenswert, fordert aber zur Kritik heraus. v. Behring sagt, er sei zu dem Ergebnis gekommen, daß das Tuberkulin zu einem sehr wertvollen Mittel werden könne, vorausgesetzt, daß man durch ausgedehnte Erfahrungen die Fälle kenne, in welchen positiv reagierende Tiere ganz tuberkulosefrei, und nicht reagierende Tiere tuberkulös sein könnten. v. Behring erinnert daran, was allgemein anerkannt sei, daß auch bei zweifellosem Vorhandensein tuberkulöser Herderkrankungen die Reaktion auf die übliche Dosis von 0,5 ccm Tuberkulin ausbleiben kann, wenn der Tuberkuloseprozeß sehr weit vorgeschritten ist, oder wenn durch vorauf-gegangene Tuberkulinbehandlung eine vorher vorhanden gewesene Überempfindlichkeit abgestumpft worden ist. Umgekehrt kann Tuberkulinüberempfindlichkeit vorhanden sein, ohne daß das reagierende Rind tuberkulöse Herde beherbergt. Diese Tatsache erklärt v. Behring als über jeden Zweifel erhaben festgestellt gerade durch die Erfahrungen in der Immunisierungspraxis.

Nach dieser Darstellung bleibt aber überhaupt rätselhaft, inwiefern die Tuberkulinanwendung weiterbringen soll; denn „bei zweifellosem Vorhandensein tuberkulöser Herderkrankungen“ bedarf es doch keiner weiteren Bestätigung der Diagnose, und wenn man die Fälle wirklich kennt, in welchen positiv reagierende Tiere nicht tuberkulös sein können, so liefert das Tuberkulin doch ebenfalls keine entscheidenden Resultate.

Ich halte es aber auch für sehr unwahrscheinlich, nur annähernd die Fälle letzterer Art zu präzisieren. Es liegen daneben nirgends zuverlässige erschöpfende Angaben vor.

Hutyra[2]) betont, durch häufige Fehldiagnosen veranlaßt, daß bei der Tuberkulinprobe beim Rinde zuweilen Irrtümer deswegen vorkommen, weil dort eine Temperatur von 39° ebensowenig als pathologisch aufzufassen ist, wie eine Schwankung von 1,5°. Von seinen 165 Versuchstieren reagierten mit 1,5° und noch höher 41 Tiere, davon waren 38 tuberkulös und 3 nicht. Von 86 Tieren, die nicht reagierten, waren hingegen wiederum 3 tuberkulös.

g) Lokaldiagnostik und die Beziehungen des Tuberkulinergebnisses zur Heilstätte.

Aus unseren bisherigen kritischen Erörterungen geht wohl hervor, daß wir in dem Tuberkulin ein Mittel vor uns haben, das zweifellos ein empfindliches Reagens auf die Tuberkulose im Organismus darstellt, wenn auch nicht geringe Mängel in mannigfachster Beziehung dem Mittel anhaften. Hinsichtlich

1) v. Behring, Beitr. zur exper. Therapie, Heft 10, 1905.
2) Hutyra, Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 4, 1900.

unserer therapeutischen Auffassung mahnen letztere zu einer kritischen Vorsicht.

Können wir mit beschränkter Wahrscheinlichkeit aus der positiven Reaktion auf einen tuberkulösen Herd im Organismus schließen, so drängt sich die weitere Frage auf, wo derselbe gelegen ist. Die Entscheidung, ob wir es mit einem latenten oder aktiven Herde zu tun haben, ob der tuberkulöse Herd in einer Drüse, oder in der Lunge, oder in einem Knochen seinen Sitz hat, oder sonstwo im Körper, die Entscheidung muß der genauesten Untersuchung mit den uns sonst zur Verfügung stehenden Methoden vorbehalten bleiben.

In der lokal-differentialdiagnostischen Technik leistet das Tuberkulin allein nichts.

Daran knüpft sich nun die **Frage, ob alle Tuberkulösen, welche eine positive Tuberkulinreaktion zeigen, in die Heilstätten gehören?**

Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß dieses Postulat **nicht** bejaht werden kann. Latente Tuberkulosen, ohne sichtbare aktive Krankheitserscheinungen, gehören gewiß nicht in die Heilstätte, um eine langdauernde kostspielige Behandlung durchzumachen. Darin gebe ich Schroeder[1]) vollkommen recht.

Auch Meissen[2]) hebt mit Recht hervor, daß, falls die Tuberkulinprobe als unbedingt spezifisch für Tuberkulose erwiesen wäre, sich voraussichtlich ergeben würde, daß der größte Teil der Menschheit „tuberkulös" ist, ähnlich wie beim Rindvieh die weitgehende Durchseuchung bereits festgestellt ist. Die höchstens vorhandenen kleinen latenten Herde in den Bronchialdrüsen, Lungenspitzen u. s. w., die auch bei den Sektionen an großen Krankenhäusern so überaus häufig gefunden werden, die der ersten Invasion des Tuberkelbazillus entsprechen, aber doch noch nicht als klinische Tuberkulose angesprochen werden können, weil sie allermeist harmlos bleiben und erlöschen (abortive Tuberkulose), solche geringfügigen Veränderungen mögen in vielen Fällen zwar eine positive Tuberkulinreaktion bedingen, ohne eine Heilstättenkur zu begründen.

Ich habe auf der II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin eindringlich dafür plädiert, nicht zu frühzeitig die Heilstättenkur für notwendig zu erachten, da wir sonst Gefahr laufen, 1) ein völlig falsches Bild von den faktischen Erfolgen der modernen Lungenheilstätte zu konstruieren und 2) unnötige Kosten für nicht bedürftige Heilstättenpfleglinge zu verursachen.

E. Neisser und Kahnert[3]) halten es für zweckmäßig, wenn neben der örtlichen Lungenheilstätte andere wohlorganisierte Genesungsstätten zur Verfügung stehen würden, in denen neben anderen Ge-

1) Schroeder, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, Heft 4, 1902.
2) Meissen, in Handbuch von Schweder-Blumenfeld.
3) Neisser und Kahnert, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, Heft 2.

sunden auch die „nachweislich Gefährdeten“ behandelt werden könnten, also solche, deren Lungenerkrankung nicht nachweislich ist, die aber eine positive Tuberkulinreaktion aufweisen und bei denen eine fortschreitende Resistenzverminderung festgestellt ist. Aus diesem Vorschlag, dessen weitere Erörterung nicht in den Rahmen der Abhandlung gehört, geht hervor, daß Neisser und Kahnert nicht etwa alle, welche auf eine Tuberkulininjektion reagieren, für Heilstättenbehandlung bedürftig erachten.

In seinem Referate über die Tuberkulinfrage erklärte Neisser 1904 ausdrücklich, daß positiv Reagierende gesund sein und bleiben können, es bedürfte demnach zur Übernahme des Heilverfahrens außer der positiven Reaktion noch anderer klinischer Anhaltspunkte dafür, daß eine Erkrankung vorliegt oder zu befürchten ist.

Adolf Schmidt[1]) ist in den neuen Enthusiasmus für den allein ausschlaggebenden Wert der Tuberkulininjektion einzustimmen nicht geneigt. Ihm leistet die Tuberkulinprobe auf der einen Seite zu wenig und auf der anderen zu viel, indem sie bei vorgeschrittenen Fällen unter unbekannten Verhältnissen versagt, dagegen bei einer großen Anzahl von Menschen unzweifelhafte Reaktionen zeigt, die man vom praktisch-ärztlichen Standpunkte aus als durchaus gesund bezeichnen muß, und denen wahrscheinlich im späteren Leben von ihrer latenten Tuberkulose keinerlei Gefahr droht. Nach Adolf Schmidt würde man weit über das Ziel hinausschießen, wenn man alle Menschen mit positiver Reaktion für behandlungsbedürftig erklären müßte.

Auch Kaminer[2]) betont in neuester Zeit mit Recht nachdrücklich, daß eine positive Fieberreaktion ohne Nachweis eines Herdes in der Lunge niemals dazu führen dürfe, den Patienten einer Heilstätte zu überweisen.

Somit darf meines Erachtens unter keinen Umständen die Tuberkulinreaktion allein maßgebend sein dafür, ob der Injizierte eine Heilstättenkur durchmachen soll. Das gesamte Rüstzeug unserer physikalischen Untersuchungsmethoden möge herangeholt werden, die genaue Abwägung aller einzelnen Momente in der klinischen Kritik des einzelnen Falles, wobei ich auch der von Besold[3]) besonders hervorgehobenen Wertschätzung der Thermometrie nicht vergessen will, muß in der Frage: Heilstätte oder bloße Hauspflege und Haushygiene? den Ausschlag geben, um für die segensreichen deutschen Heilstätten das richtige Material zu sichern.

Also auch hier keine Überschätzung des diagnostischen Wertes des Tuberkulins für unser therapeutisches Handeln!

---

1) Adolf Schmidt, Deutsche med. Wochenschr., 1903.
2) Kaminer, l. c.
3) Besold, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.

h) Die Suggestivreaktion.

Es erübrigt noch, mit einigen Worten der sogenannten Suggestivreaktion bei Phthisikern gerecht zu werden, welche für die Praxis der Tuberkulininjektionen von Wichtigkeit sein kann.

Fürst[1]) teilte mit, daß ein an Hysterie nach Trauma leidender Mann nach vorheriger positiver Tuberkulinreaktion ebenso auf eine Injektion mit Aqua destillata und sogar auf das bloße Einstechen der leeren Pravazspritze hin in die Haut des Rückens reagierte.

Ähnlich handelte es sich bei Smidt[2]) um ein 22 Jahre altes, phthisisch belastetes und gleichzeitig hysterisches Mädchen, das sowohl nach Tuberkulininjektion, wie nach Aq. dest. ausgesprochene Reaktion zeigte, ohne daß klar hätte entschieden werden können, ob die Temperatursteigerungen vom Tuberkulin oder von dem Vorgange der Injektion herrührte.

In dem V. Berichte der Heilstätte Lohr berichtete Pischinger[3]) 1903 von einer gleichen Beobachtung bei einem Neurastheniker, der auf Einspritzung von Aq. dest. die nachgeahmte Tuberkulinreaktion zeigte.

Es gab nun meines Wissens zum ersten Male Petruschky[4]) den Hinweis auf die Wichtigkeit der sogenannten „Kontrollinjektion". Petruschky sagt: „Personen, welche auf 0,1 mg noch nicht reagieren, dient diese Dosis zugleich als Kontrollinjektion, d. h. sie entscheidet sogleich die Frage, ob der Akt der Injektion an sich bei der geprüften Person Fieber und Schmerzen auszulösen im stande ist (wie z. B. bei manchen Hysterischen)". Um Irrtümer auszuschließen, wendet Petruschky häufig die sogenannte „Injectio vacua", d. h. das Verfahren des bloßen Kanüleneinstiches oder die Injektion mit physiologischer Kochsalzlösung an und zwar entweder am Anfang der Tuberkulinetappe oder im Verlaufe derselben. Gleichzeitig betont Petruschky, daß es sich empfehle, den Patienten darauf vorzubereiten, daß eine vorübergehende Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Injektionsstelle zu erwarten ist, und daß über die Temperaturmessungen und die eventuell notwendige Bettruhe während einer Reaktion der Kranke vorher bereits hinreichend orientiert sein müsse. Das heißt gleichzeitig, daß der Kranke den Eintritt des Fiebers voraussieht und erwartet. Damit ist ein suggestives Moment gegeben. Dasselbe wirkt meines Erachtens besonders intensiv, wenn die Injectio vacua im Verlauf der Tuberkulinetappe eingeschoben wird, da dann der ahnungslose Patient, analog den vorausgegangenen Injektionen, wiederum eine Temperatursteigerung erwarten wird.

---

1) Fürst, Deutsche med. Wochenschr., 1900, Nr. 14.
2) Smidt, Münch. med. Wochenschr., 1904, Nr. 18.
3) Pischinger, V. Jahresbericht der Heilstätte Lohr, 1903, Sep.-Abdr.
4) Petruschky, Berliner Klinik, Heft 188, 1904.

Auf Grund dieser Erwägungen stellte ich, zusammen mit meinem früheren Assistenten, Herrn Dr. Behr[1]), eingehende Untersuchungen an, denen wir die beiden Fragen zu Grunde legten:

1) Kann eine nur scheinbare Tuberkulininjektion zur Temperaturerhöhung im tuberkulösen Organismus führen und den Tuberkulinfiebertypus, ja eventuell die subjektiven Beschwerden (Mattigkeit, Kopfschmerz, Depression etc.) erzeugen? und

2) Ist eine eventuelle derartige Wirkung nur bei hysterisch veranlagten Personen zu erwarten, oder bei Phthisikern ohne besonders hervortretende psychische Beeinträchtigung?

Die Ergebnisse unserer Versuche waren in mannigfacher Beziehung interessant. Von 40 Kranken, die wir mit sterilisiertem Wasser injizierten, zeigten 10 eine deutliche Beeinflussung ihrer Temperatur, im Sinne einer pünktlich einsetzenden Erhöhung in den Abendstunden, gemäß der gegebenen Suggestion, daß eine solche eintreten werde. Der Prozentsatz der auf diese Weise beeinflußten Kranken beträgt 25 Proz.

Von den Kranken, welche eine Pseudoinjektion erhielten in Gestalt des bloßen Pravaznadeleinstiches, 20 an Zahl, reagierten deutlich mit Temperaturerhöhung 3, weitere 3 boten eine Temperaturkurve mit nur geringer Überschreitung der Durchschnittstemperatur, so daß diese letzteren Fälle als „zweifelhafte“ bezeichnet werden können. Der Prozentsatz der sicher Beeinflußten betrug demnach 15 Proz.

Die Gesamtstatistik wies bei einer Zahl von 60 Kranken somit 21,7 Proz. in der Erhöhung der Temperatur suggestiv Beeinflußbare auf.

Es zeigte sich ferner, daß die beobachteten Suggestionserfolge nicht einer bestehenden Nervenschwäche und durch diese bedingten Temperaturlabilität zuzuschreiben sind. Zusammengefaßt lehren diese Untersuchungen, daß zur Annahme einer positiven Tuberkulinreaktion die Steigerung der Durchschnittstemperatur um 0,5, oder, wie manche annehmen, um 0,4 allein nicht genügt, sondern eine ausgesprochene Beeinflussung des gesamten körperlichen Zustandes, in Form von allgemeiner Niedergeschlagenheit mit Kopfschmerz u. s. w. vorausgesetzt werden muß, wenn man in der Interpretation der Temperatursteigernng als einer Tuberkulinwirkung auf dem rechten Wege gehen will. Und selbst diese Folgen können unter Umständen auf gesteigerter Suggestibilität, wenn auch selten, beruhen.

Es wird notwendig sein, alle psychischen Momente während

---

1) Köhler und Behr, Deutsches Arch. f. klin. Medizin, Bd. 82, 1905.

der Tuberkulinbeobachtungszeit als Faktoren in der Temperaturbeeinflussung des Phthisikers auszuschalten, um reine Tuberkulinwirkungen und nicht suggestive Einflüsse zu beobachten. Die von Petruschky empfohlene Injectio vacua hat somit ihre volle Berechtigung, um vor einer wichtigen Fehlerquelle zu schützen.

V. Therapeutischer Teil.

a) Allgemeines zur therapeutischen Wertung.

Zum Verständnisse aller angeblich zum therapeutischen Effekt hinzielenden Vorgänge halte ich für wichtig, auf Kochs[1]) erste Mitteilung über das Tuberkulin zurückzugreifen.

Koch hob hervor, daß das Mittel die Tuberkelbazillen nicht töte, sondern das tuberkulöse Gewebe. Auf das bereits tote, z. B. abgestorbene käsige Massen, nekrotische Knochen u. s. w. wirkt es nicht, ebensowenig auch auf das durch das Mittel selbst bereits zum Absterben gebrachte Gewebe. Es ist selbstverständlich, daß in solchen toten Gewebsmassen dann immerhin noch lebende Tuberkelbazillen lagern können, welche entweder mit dem nekrotischen Gewebe ausgestoßen werden, möglicherweise aber auch unter besonderen Verhältnissen in das benachbarte Gewebe, zumal wenn es noch lebt, wieder eindringen können.

Es ist einleuchtend, daß bei dieser Lage der pathologischen Prozesse der gesamten therapeutischen Wirksamkeit des Tuberkulins unübersteigbare Grenzen gezogen sind. Durch die Unwirksamkeit des Tuberkulins gegenüber den Tuberkelbazillen bleibt die eigentliche Causa movens unberührt.

Von einer spezifischen Wirkung verlangte Dettweiler[2]) eine Tötung der Bazillen und eine Immunisierung des Lungengewebes.

Von ersterer kann auch nach Kochs eigener Charakteristik keine Rede sein, eine Immunisierung des Lungengewebes tritt aber wohl selten wirklich ein, da häufig trotz Tuberkulinwirkung ein Fortschreiten vorhandener Krankheitsherde beobachtet werden kann.

Auch von beachtenswerten Anhängern des Tuberkulins wird offen und mit Recht, wie bereits erwähnt, erklärt, daß es **bis jetzt nicht gelungen sei, durch Tuberkulinimmunität eine Immunität gegen Tuberkulose** zu setzen. Allerdings behaupten Löwenstein und Rappoport[3]), daß zweifellos eine Immunität gegen Tuberkulin gleichbedeutend sei mit einer Immunität gegen mehrere auch endogene Gifte des Tuberkelbazillus. Diese Autoren meinen, daß die

---

1) Koch, Deutsche med. Wochenschr., Nr. 46a, 13. Nov. 1890.
2) Dettweiler, Verh. d. Kongr. f. innere Medizin, 1891.
3) Löwenstein und Rappoport, l. c.

Verhältnisse also tatsächlich günstiger lägen für eine Therapie mit Alttuberkulin, als sie Koch selbst geschildert hat: „Ursprünglich dachte man sich die Immunität gegen Infektionskrankheiten als etwas Einfaches, Unteilbares. Allmählich ist man aber mehr und mehr zu der Einsicht gelangt, daß die Immunität zwar einfach sein kann, aber es nicht sein muß, daß sie auch aus zwei Komponenten, vielleicht sogar aus mehreren, zusammengesetzt sein kann. Es wird sich dies am besten an einigen Beispielen auseinandersetzen lassen. Wie Behring und Kitasato gezeigt haben, können Tiere gegen Tetanus immunisiert werden. Man benutzt dazu die filtrierten Kulturflüssigkeiten, d. h. die in Wasser löslichen Produkte der Tetanusbazillen, unter welchen sich das spezifische Tetanusgift befindet. Gegen dieses Gift, und zwar gegen sehr große Dosen desselben, sind die immunisierten Tiere geschützt, aber doch nur auf eine gewisse Zeit. Auf die Tetanusbakterien selbst hat die Immunisierung keinen Einfluß, dieselben vegetieren in dem immunisierten Körper, soweit ihnen bei ihrem streng anaërobiotischen Wachstum die Gelegenheit dazu geboten ist, unbehindert weiter. Wir haben es hier also mit einer einfachen und reinen Giftimmunität zu tun, und es kann schließlich, wenn diese künstliche Immunität nach einigen Wochen wieder geschwunden ist, dahin kommen, daß von dem immunisierten Tierkörper das von den Tetanusbazillen immer weiter produzierte Tetanusgift nicht mehr unschädlich gemacht wird, und daß das Tier alsdann noch an Tetanus zu Grunde geht, ohne daß es von neuem mit Tetanusbazillen infiziert zu werden braucht.

Das entgegengesetzte Verhalten finden wir bei Cholera und Typhus. Für diese Krankheiten haben die Untersuchungen Pfeiffers den Nachweis geliefert, daß die mit frischen Agarkulturen immunisierten Tiere zwar gegen die lebenden Bakterien, aber nicht gegen das von letzteren produzierte Gift geschützt sind. Denn die lebenden Cholera- und Typhusbakterien gehen in dem immunisierten Tierkörper in überraschend kurzer Zeit zu Grunde, während es noch nicht gelungen ist, Tiere über eine gewisse Giftdosis hinaus zu immunisieren; in diesem Falle ist die Immunität eine rein bakterielle, d. h. eine ausschließlich gegen die Bakterienkörper gerichtete.

Das Ideal einer Immunisierung wird immer sein, den tierischen, resp. menschlichen Körper nicht nur gegen eine einzige der Schädlichkeiten, welche die pathologischen Mikroorganismen mit sich bringen, zu schützen, sondern gegen alle. Diese Verhältnisse spielen auch bei der Tuberkulose eine große Rolle.“

Eine prophylaktische Immunisierung mit Tuberkulin bei einem Meerschweinchen schützt nicht gegen eine nachträgliche Infektion mit Tuberkelbazillen. Wenn auch diese Tierexperimente nicht ohne weiteres auf die Menschen zu übertragen sind, so lehrt doch die Beobachtung,

daß tatsächlich Tuberkulinunempfindliche in den Symptomen der Tuberkuloseinfektion unzweideutige Fortschritte zur Ausdehnung des Prozesses aufweisen können. Löwenstein und Rappoport erklären selbst: „In welcher Weise der tuberkulöse Organismus durch die Tuberkulinimmunität in seinem Kampfe gegen die Tuberkelbazillen unterstützt wird, können wir nicht anders illustrieren, als durch Anführung der in der Heilstätte Belzig erzielten Heilresultate.“ Darin liegt der Verzicht auf die Präzisierung der biologischen Grundlage für die therapeutische Wirkung des Tuberkulins ausgesprochen, und es wird weiterhin zu prüfen sein, ob die „Heilresultate“ mit dem Tuberkulin annehmbare Voraussetzungen aufweisen.

A. Fränkel[1]), gewiß ein recht beachtenswerter Autor, erklärt klar und deutlich, daß die Tuberkulose nicht durch Tuberkulin geheilt werden könne.

Joël[2]) hat eine wesentliche Besserung oder Heilung an dem Material der Römplerschen Lungenheilanstalt zu Görbersdorf unter Tuberkulinbehandlung bisher nicht beobachtet.

Als sehr wahrscheinlich möchte ich jedenfalls, in Übereinstimmung mit Rumpf-Friedrichsheim[3]) die eventuelle therapeutische Wirkung des Tuberkulins nicht einer vermehrten Bildung von Schutzstoffen oder einer Immunisierung oder Giftgewöhnung zuschreiben, vielmehr der häufig nachweislich eintretenden Lokalreaktion, wie wir sie beim Lupus, am Auge oder im Kehlkopf sehen, auch in therapeutischer Hinsicht die Hauptbedeutung beimessen, wiewohl wir über die Einzelheiten dieses Vorganges und ihre Gesetzmäßigkeit eine präzise, wissenschaftlich gesicherte Darstellung noch nicht geben können.

Rumpf meint, durch die reaktive Entzündung in der Umgebung der kranken Stellen, durch den Afflux von weißen Blutkörperchen könne sehr wohl die Bildung eines Schutzwalles von Narben- und Bindegewebe um die kranken Stellen herum gefördert werden. Diese Wirkung komme dem durch Glycerinauszug gewonnenen alten Tuberkulin in besonderem Maße zu.

Es mag diese Vorstellung der Wirklichkeit vielleicht entsprechen, dennoch behält eine Methode, bei der eine künstliche Entzündung den Heilungsprozeß herbeiführen soll, die von einer bloßen Hyperämie im Sinne Biers sich doch recht wesentlich unterscheidet, etwas Unliebsames, Problematisches für sich. So hat auch die günstige Beeinflussung des Carcinoms durch Erysipelimpfung, die Vertreibung eines Teufels durch Beelzebub, stets etwas Unsicheres und Unberechenbares an sich, wie der Mangel an Popularisierung des Verfahrens be-

1) A. Fränkel, Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten.
2) Joël, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904.
3) Rumpf, ib.

weist. Man operiert mit Soldaten, deren eigene Machtentfaltung man nicht von vornherein übersieht. Freilich sieht sich der Prozeß etwas anders an, wenn wir weniger auf die Entzündung, als auf die bloße Hyperämie den Nachdruck legen, wiewohl wir nach den bisherigen Erfahrungen selbst mit den kleinsten Dosen nicht bestimmen können, ob die Folge eine reine Hyperämie oder eine Entzündung ohne vorher bestimmbare Begrenzung, um den tuberkulösen Herd hervorrufen wird.

Früher strebte man bekanntlich durch die Entzündung der Umgebung des tuberkulösen Herdes eine nekrotische Abstoßung des Herdes selbst an. Man glaubte daher, daß Fieberreaktionen bei der Kur eintreten müßten, wenn an eine Heilung gedacht werden sollte.

„Ob nicht hierin der größte Fehler der ganzen ursprünglichen Tuberkulinbehandlung gelegen hatte? Anwendung zu großer Dosen mit starken fieberhaften Allgemeinreaktionen und Einschmelzung und zu rascher Ausstoßung tuberkulöser Gewebspartien, die vielleicht noch hätten erhalten werden können, oder deren Ausstoßung doch ganz langsam hätte erfolgen sollen?“ fragt Frey[1]). — Daß zum mindesten eine Hyperämie an vielen von Tuberkulose ergriffenen Stellen erzeugt wird unter der Einwirkung des Tuberkulins, wird allgemein anerkannt, ob diese lokale Hyperämie aber einen günstigen Einfluß auf die Krankheit selbst ausübt, erscheint doch wohl noch nicht gesichert.

Unbedingt zuverlässig sind die Tuberkulinkuren zweifellos nicht. So berichtet A. Fränkel[2]) von einem Kranken, bei dem nach Beendigung der Tuberkulinkur eine Zungentuberkulose auftrat, die trotz weiterer Tuberkulinkur um sich griff. Von einer Immunisierung des Organismus konnte also nicht die Rede sein.

Es kann nicht angenommen werden, daß, wenn ein Zerfall des tuberkulösen Gewebes eintritt, eine Elimination der Tuberkelbazillen nach außen sicher hervorgerufen wird. Speziell in einer tuberkulösen Lunge liegen die Bedingungen für eine Neuansiedelung der Bazillen an einem vorher gesunden Teile der Lunge günstig. Über die Schicksale der etwa ins Blut aufgenommenen Bazillen wissen wir sehr wenig. Daß sie nicht ausschließlich aus dem Blute ohne Schaden für das weitere Gedeihen des Organismus ausgeschieden werden, lehrt die klinische Erfahrung, denn nicht selten sehen wir bei Lungentuberkulösen später tuberkulöse Affektionen in Knochen, in Gelenken, in der Haut und an anderen Organen auftreten. Von der Bildung eines wallartigen Narbengewebes durch Hyperämie wissen wir aber hinsichtlich des tatsächlichen Vorkommens auch wenig, wenngleich die theoretische Möglichkeit vorhanden ist.

Wir müssen demnach festhalten, daß schon aus rein biologischen und pathologisch-anatomischen Gründen die

1) Frey, l. c.
2) A. Fränkel, l. c.

therapeutische Wirksamkeit des Tuberkulins nicht überschätzt werden darf.

Bei der Lungentuberkulose ist aber die Erkenntnis des therapeutischen Effekts einer medikamentösen Maßnahme noch ganz besonders erschwert. Viele Tuberkulosen heilen ohne jede Behandlung, ja fast ohne jede besondere Schonung des Organismus, aus. Schroeder[1]) schätzt die Spontanheilungen auf etwa 60 Proz. Ich habe selbst schon ausgesprochene Alkoholiker ohne Einschränkung ihres Lasters von der Lungentuberkulose, ohne Behandlung, befreit werden sehen.

Fragen wir uns auch einmal ernstlich: Welche Formen von Lungentuberkulose sind bei der therapeutischen Anwendung des Tuberkulins wirklich stichhaltig für die Bewertung des therapeutischen Effekts des Tuberkulins?

Die torpiden, trockenen Tuberkulosen, welche ständig fieberfrei verlaufen, sicherlich nicht. Die physikalischen Symptome dieser Formen gehen auch bei guter Allgemeinbehandlung zurück oder verlieren sich nach längerer Zeit. Schon eher sind für die Kritik des therapeutischen Effekts geeignet die fieberlosen Lungentuberkulosen mit feuchten Rasselgeräuschen. Aber wer wollte leugnen, daß auch in solchen Fällen, welche der Heilstättenbehandlung bedürftig sind, nach geeignetem Kurrégime die Geräusche trocken werden können, in nicht gar seltenen Fällen, oder sich auch zuweilen vollständig verlieren? Je ausgedehnter diese Prozesse sind, desto geringer ist allerdings die Wahrscheinlichkeit des Rückganges. Je ausgedehnter die Prozesse aber sind, desto mehr nähern sich auch wieder die Fälle der Kontraindikation der Tuberkulinanwendung. Und nun kommen wir denn zu den fiebernden Tuberkulosefällen.

Leicht Fiebernde verlieren häufig das Fieber nach Wechsel des Klimas. Das weiß jeder Heilstättenarzt und wer sich mit dem Charakter der Lungentuberkulose ernstlich befaßt. Die einen verlieren ihr Fieber schnell, die anderen langsam. Und wie steht es mit denen, welche chronisch fiebern, ja hoch fiebern? In diesen Fällen gelingt es äußerst selten, namentlich wenn die Remissionen stark sind, durch eine bloße Heilstättenbehandlung eine Entfieberung herbeizuführen. Es kommen indessen auch solche Fälle in den Heilstätten zur Beobachtung.

Ich habe jüngst noch einen Patienten, der weit über 4 Wochen bei anfänglich starken, dann geringer werdenden Remissionen bis über 39,5° und 40° fieberte, unter kräftigster Ernährung, reichlichem Al-

---

1) Schroeder, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. VI, Heft 5.

kohol (Stokessche Mixtur, Portwein), Pyramidon und Maretin, Malztropon, Bioferrin etc., allmählich völlig entfiebert.

Ich führe diesen Fall ausdrücklich an, um einen Beitrag zu liefern zu der jüngst zwischen der Turbanschen Schule und Schroeder-Schömberg verhandelten Streitfrage.

Also welche Kriterien sind stichhaltig für die wahre Würdigung eines wirklich therapeutischen Effekts der Tuberkulinanwendung? — Es ist sehr schwer, an der Hand unserer klinischen Erfahrungen die präzise Antwort zu geben. Es genügt jedenfalls nicht der bloße Rückgang der pathologischen Erscheinungen nach längerer Zeit. Das muß jeder kritisch angelegte Beobachter sagen.

Die unerwartete Akuität des Rückganges muß uns als Kriterium für die therapeutische Wirkung eines Medikaments dienen, diesem Grundsatze können und dürfen wir uns nicht entziehen, wenn wir die Verantwortung für die Berechtigung unserer Kritik übernehmen wollen.

Können wir nun von einer unerwarteten Akuität des Rückganges wirklich unter der Anwendung des Tuberkulins reden?

In der Literatur über die therapeutische Anwendung ist davon sehr, sehr selten die Rede! — Man stellt Statistiken auf und numeriert die Erfolge. Vergesse man auch nicht, daß Petruschky[1]) betonte: „Auch bei der Verfolgung des Einzelfalles können in einer wirklich exakten Statistik erst dann geheilte Fälle angereiht werden, wenn die Obduktionen derselben vorliegen!“

Und handelt es sich tatsächlich um gleiches Material, das in diesen Tuberkulintherapie-Statistiken gegenübergestellt wird? Ich bezweifele das sehr! — An der Hand der mannigfachen Kontraindikationen kann man mit vollem Recht erklären, daß von vornherein für die Tuberkulinkur gar eine große Anzahl von Tuberkulösen nicht in Betracht kommt, welche prognostisch als ungünstig angesehen werden muß. Solche Kranke werden dann in die Klasse der nur für die physikalisch-diätetische Kur Reifen geschoben und unter diesen registriert. Das ist offenbar kein richtiges, objektives Vergleichsmaterial!

In klarer, ausgezeichneter Weise hat Pickert auf der II. Versammlung der Tuberkuloseärzte 1904 hervorgehoben, wenn man 100 Leichtkranke mit einem Tuberkulin behandelt und stellt die hierbei gewonnenen Resultate den Erfolgen gegenüber, die bei der Behandlung von 100 ähnlich Leichtkranken ohne Tuberkulin erzielt worden sind, so werden solche vergleichenden Zahlen für niemand etwas Beweisendes an sich haben, der sich von der Schwierigkeit, ja

---

1) Petruschky, Kriterien und Kontrolle der Heilung der Lungentuberkulose in Festschrift für Robert Koch, Jena 1903.

oft Unmöglichkeit selbst hat überzeugen können, wirklich sicher zu beurteilen, ob bei derartig Leichtkranken ein voller Erfolg, eine relative Heilung erzielt ist, oder nicht.

Pickert ist überzeugt, und ich schließe mich ihm vollkommen an, daß, wenn nur Leichtkranke neben der üblichen hygienisch-diätetischen Behandlung mit Tuberkulin behandelt werden, ein Gegner der Tuberkulinbehandlung mit derselben bona fides eine Statistik aufstellen könnte, welche für die vollkommene Bedeutungslosigkeit der spezifischen Therapie spricht, wie umgekehrt der Anhänger dieser Behandlung einen ausschlaggebenden Einfluß der Tuberkulinbehandlung auf die Erfolge herausrechnen könnte.

Darüber darf meines Erachtens kein Zweifel herrschen: Der Beweis für die therapeutische Wirksamkeit des Tuberkulins muß an der offenen Tuberkulose geliefert werden. Ich stimme mit diesem Grundsatze mit Meissen vollkommen überein.

Allgemein gesprochen, ist der Wert der Statistiken ein geringer — ganz besonders aber in Fragen der Lungentuberkulose!

Wir haben für die Zwecke der Tuberkulosestatistik die Stadieneinteilung. Es unterscheidet sich da in einigen Punkten die Einteilung des Schemas, welches das Reichsgesundheitsamt aufstellte, von dem Turbans. Aber das ist im Augenblick gleichgültig. Für die gesamte Tuberkulosestatistik ist es wichtig, hervorzuheben, daß in der Unterscheidung von I., II. und III. Stadium kein genügender Anhaltspunkt für die Schwere des einzelnen Falles gegeben ist. Ein leicht fiebernder Tuberkulöser des I. Stadiums ist unter Umständen prognostisch viel ungünstiger aufzufassen, wie ein Kranker des III. Stadiums mit einer gut abgekapselten Kaverne. Auch die Unterscheidung von „offener“ und „geschlossener“ Tuberkulose ist in vielen Fällen nicht scharf möglich! — Und die Kranken, welche dem gleichen Stadium untergeordnet werden?

Sie sind sehr oft untereinander himmelweit verschieden, was sehr bald einleuchtet, wenn man das fernere Schicksal des Kranken verfolgt. — Der trockene Prozeß eines Kranken im I. Stadium macht uns weit weniger Sorge, wie der frische, zur Propagation neigende Prozeß eines Kranken des gleichen Stadiums. Ein Kranker mit großer Kaverne, den wir zum III. Stadium rechnen müssen, kann prognostisch günstig liegen und arbeitsfähig sein, während ein anderer des III. Stadiums bei weit verbreiteter, stark eiterig-frischer Tuberkulose auf der Lagerstatt seinem baldigen Ende entgegensieht.

Diese Nachteile der bisherigen Stadieneinteilung sind noch nicht beseitigt, obwohl auch Versuche in dieser Richtung vorliegen. Petruschkys Stadieneinteilung sieht folgendes Schema vor:

I. Invasion in die Lymphdrüsen,
II. Tuberkelbildung in den Geweben,
III. Ulcerationen mit Gewebszerfall und Mischinfektion.

Es entspricht diese Unterscheidung der wohlberechtigten bei der Syphilis und ist, wie ich mit Meissen[1]) anerkenne, anatomisch-bakteriologisch motiviert. Klinisch aber ist mit diesem I. und II. Stadium nur wenig anzufangen, da beide nur unbestimmte, oft auch gar keine klinischen Symptome darbieten.

Daraus ergibt sich eine weitere Unzuverlässigkeit für die veröffentlichten Statistiken, in denen vergleichsweise Tuberkulöse gleicher Stadien mit und ohne Tuberkulintherapie gegenübergestellt werden.

Und wo wird die Vorgeschichte des Kranken, die Entstehungsweise, die gesamten sozialen Verhältnisse, welche für die Entwickelung der Lungentuberkulose eine außerordentlich wichtige Rolle spielen, in den Statistiken für Tuberkulintherapie berührt? Nirgends!

Auch die natürliche Anlage des einzelnen, die erethische Natur des einen, die phlegmatische des anderen, der Gesamtbau, welcher in den Gewichtsverhältnissen seinen Ausdruck finden mag, wo finden wir diese wichtigen Anhaltspunkte für ein brauchbares Vergleichsmaterial auch nur einigermaßen berücksichtigt? Nirgends!

Dieser Feldzug gegen die Überschätzung der Statistik in der Tuberkulosefrage und speziell in der therapeutischen Wirkung des Tuberkulins ist gewiß ein scharfer, aber kritisch beleuchten ist in wissenschaftlichen Dingen, wenn man sich nicht selbst in Fragen der Erkenntnis der Wahrheit betrügen will, eine notwendige Voraussetzung!

Nicht unrichtig verlangt Schroeder[2]) für die richtige Wertung der Tuberkulintherapie, man müsse festhalten, daß die Lebensdauer von mit Tuberkulin behandelten Phthisikern verglichen mit denjenigen einer gleichen Anzahl prognostisch gleichwertiger, aber nicht spezifisch behandelter Kranker größer ist, erst dann habe man einwandsfrei die spezifische Einwirkung des Mittels bewiesen.

b) Therapeutische Erfahrungen und Methodik.

Ich habe die Voraussetzungen für eine zuverlässige Tuberkulintherapie-Statistik eingehend erörtert und glaube nachgewiesen zu haben, daß bisher die Grundlagen für das Vergleichsmaterial ungenügende sind.

Ich brauche demnach die einzelnen in der Litteratur verzeichneten Tuberkulintherapie-Statistiken wohl kaum erschöpfend wiederzugeben.

---

1) Meissen, in Handbuch von Schröder-Blumenfeld.
2) Schroeder, l. c.

Vereinzelte neuere statistische Arbeiten mögen indessen doch hier Platz finden.

1903 berechnete Kartulis[1]) 38 Proz. Dauererfolge. Bei „ausgewählten Fällen“ und längerer Anwendung sah er die Tuberkelbazillen aus dem Sputum verschwinden, das Körpergewicht zunehmen, die subjektiven und objektiven Symptome sich bessern und allmählich völlige Heilung eintreten. In chronisch verlaufenden Fällen von Lungentuberkulose, namentlich in solchen ohne hektisches Fieber, meint Kartulis, könne das Mittel bei vorsichtiger Anwendung das Leben wenigstens verlängern, hingegen in den komplizierten, zumal mit Mischinfektion einhergehenden, Fällen von Lungenphthise sei das Mittel machtlos.

Turban[2]) sah bei 327 Fällen 52 Proz. Dauerheilungen mit Tuberkulin, 39 Proz. ohne Tuberkulin. Bazillenfrei wurden von ersteren 41 Proz., von letzteren 27 Proz. In Slawentzitz wurden mit Tuberkulin 50 Proz. bezw. 40 Proz. „Heilungen“ geschätzt.

Möller[3]) stellt bei einem Material von 600 Fällen die Heilresultate der mit Tuberkulin kombinierten und der ohne Tuberkulin geübten Heilstättenbehandlung gegenüber und erzielte mit Tuberkulin 36,3 Proz., ohne Tuberkulin 10,9 Proz. Heilungen, oder bei gleichem Krankheitsstadium 75 Proz. Tuberkulinheilungen des I. Stadiums gegen 31,8 Proz. Heilungen ohne Tuberkulin, ferner 20 Proz. Tuberkulinheilungen des II. Stadiums gegen 1,9 Proz. Heilungen ohne Tuberkulin.

In seinem neuesten Jahresbericht der Heilanstalt Schömberg stellt übrigens Schroeder[4]) diesen 36,3 Proz. besten Erfolgen von Möller bei kombinierter Tuberkulin- und Anstaltsbehandlung 40,6 Proz. beste Erfolge bei rein physikalisch-diätetischer Behandlung entgegen. Das Krankenmaterial ist nach Schroeder nicht wesentlich verschieden, eher bei Möller günstiger.

Man sieht aus dieser Gegenüberstellung, wie verkehrt es ist, aus einer statistischen Berechnung der Entlassungserfolge bei Heilstättenkranken eine Heilwirkung des Tuberkulins beweisen zu wollen. — Großes Aufsehen erregten im Jahre 1901 die veröffentlichten Resultate von Götsch[5]) in Slawentzitz. 10 Jahre hindurch hat Götsch daselbst mit Tuberkulin gearbeitet und sich allmählich eine eigene Methode geschaffen. Er ist dabei zu dem Grundsatze gelangt, Fieberreaktionen möglichst ganz zu vermeiden. Bei genauerem Zusehen ist allerdings bemerkenswert, daß Götsch unverhältnismäßig lange Zeit

---

1) Kartulis in Festschrift für Robert Koch, Jena 1903

2) Turban, cit. nach Freymuth, Münch. med. Wochenschr., 1903, Nr. 43.

3) A. Möller, III. Jahresbericht der Heilstätte Belzig. Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 4, Heft 4.

4) Schroeder, Jahresbericht der Heilanstalt Schömberg 1904. Grüninger, Stuttgart, 1905, Sep.-Abdr.

5) Götsch, Deutsche med. Wochenschr., 1901.

den einzelnen Fall mit Tuberkulin behandelte, so daß also nicht im entferntesten von einer schnell einsetzenden oder wenigstens relativ beschleunigten therapeutischen Wirkung des Tuberkulins geredet werden kann. Für Lungentuberkulose speziell ist die durchschnittliche Kurdauer auf 143 = fast 5 Monate angegeben, eine Zeit, bei der auch unter rein physikalisch-diätetischer Behandlung meist viel erreicht werden kann.

In klarer Weise hat zu den Götschschen Resultaten Petruschky[1]) Stellung genommen, indem er sagt, er fühle sich verpflichtet, zu betonen, daß unter anderen Verhältnissen die Erfahrungen andere, hinsichtlich der Schnelligkeit der Heilung weniger günstige sind. Petruschky fügt hinzu, daß auch die Erfahrungen des Kochschen Instituts an dem schwierigen Berliner Krankenhausmaterial weniger günstig waren, als die Götschschen. „Ich habe es miterlebt", sagt Petruschky, „wie Koch alles daran setzte, neue Präparate schuf, die Behandlungsdauer verlängerte, bis zu gewaltigen Tuberkulindosen stieg, um die Heilung in einer einzigen Kur zu erzwingen, weil er sich wohlbewußt war, wie schwer ein einmal entlassener Kranker wiederzubekommen ist. Das Ergebnis war leider nicht das Erstrebte, wenigstens in der Regel nicht."

Hager[2]), ein überzeugter Anhänger des Tuberkulins, das er seit 1890 in der Privatpraxis anwendet, berichtet, daß 40 bazillenhaltige Tuberkulöse ihm geheilt geblieben seien, 220 „durch Tuberkulin diagnostizierte" Fälle ebenfalls. Von der larvierten und latenten Form sind zahlreiche Fälle darunter, die von vornherein bekanntlich eine günstige Prognose geben und recht häufig von selbst ausheilen.

Würtzen[3]) hat im Hospital Öresund bei 10 bis zu Ende nach Götsch behandelten Fällen zwar günstige Resultate, aber schlechte Dauererfolge beobachtet.

Es ist nach alledem von einer einheitlich anerkannten Tuberkulintherapie noch nicht zu reden. Das schließt indessen selbstverständlich nicht aus, daß hier und dort tatsächlich ein wohl kaum zu bestreitender Erfolg auf Rechnung der Tuberkulinanwendung zu setzen ist.

Ich habe mich auch in Kürze mit den Erfolgen zu beschäftigen, die man mannigfach mit dem Tuberkulin bei Lupus erreicht hat. So sind Nourney[4]), Heermann[5]) u. a. überzeugte Anhänger.

---

1) Petruschky, Der gegenwärtige Stand der Tuberkulinbehandlung. Leipzig 1901.

2) Hager, Arztl. Sachverst.-Ztg., 1903, Nr. 7, Verhandl. VI. Verbandstag der Deutschen Bahnärzte, Metz 1904.

3) Würtzen, Tuberkulosis, Vol. III, 2.

4) Nourney, Verein der Arzte Düsseldorfs, Sitzung 10. Okt. 1904, Ref. Deutsche med. Woch., 1905, Nr. 1.

5) Heermann, l. c.

Petruschky betont, daß gerade beim Lupus die ursprünglich hohen Kochschen Dosen bessere Resultate zeitigten, als ein mildes Vorgehen.

Weniger günstig sprachen sich die französischen Dermatologen in einer Lupusdebatte in der Société française de Dermatologie et Syphiligraphie in der Sitzung vom 2. März 1905 aus. Darier[1]) sah gelegentlich eines Falles auf Injektionen mit dem alten Tuberkulin hin bedeutende Besserungen und glaubt, daß dieses Mittel in manchen Fällen von Nutzen sein kann, seine genauen Indikationen festzustellen, würde von großem Nutzen sein. Es spricht sich darin also auch wieder die empfundene Unberechenbarkeit der Tuberkulinwirkung aus! — In manchen Fällen erzielte Darier völlige Heilung, in anderen war dieselbe nur vorübergehend und bei einer ganzen Reihe von Fällen hat es völlig versagt.

Brocq[2]), welcher es für wichtig hält, mit den Behandlungsmethoden des Lupus je nach dem speziellen Falle zu wechseln, da auch die neuen Methoden, Photo-, Radiotherapie u. s. w. nicht für alle Fälle paßten, hat mit dem Tuberkulin zwar bedeutende Besserungen, aber auch recht schlimme Zufälle erlebt.

Hallopeau[3]) verwirft das Tuberkulin definitiv, welches mit schweren und selbst tödlichen Folgen verbunden sei.

Es ist keine Frage, daß die Finsenbehandlung in neuerer Zeit doch bedenklich die Tuberkulintherapie bei Hauttuberkulose in den Hintergrund gedrängt hat.

Bei chirurgischer Tuberkulose kommen ohne Zweifel günstige Einwirkungen des Tuberkulins zur Beobachtung. Ich erwähne nur aus neuerer Zeit Nourneys Demonstrationen in Düsseldorf am 10. Oktober 1904, durch welche er Erfolge besonders bei Kniegelenkstuberkulosen, welche die Amputation zu indizieren schienen, dartun konnte. Zu einer allgemeinen Einschränkung der chirurgischen Behandlung ähnlicher Fälle ist es aber bislang nicht gekommen.

Hinsichtlich der günstigen therapeutischen Wirkung des Tuberkulins auf geschlossene Drüsentuberkulose ist Petruschky so optimistisch, daß er 100 Proz. Heilerfolge beobachtet haben will. Ob diese geradezu verblüffende Zahl allein durch die eingeschlagene Behandlung erreicht ist, scheint doch wohl zweifelhaft, zumal andere durchaus nicht so glücklich in ihren Erfolgen waren und außerdem gerade die Drüsentuberkulose zur Spontanheilung neigt.

Auch die Ophthalmologen haben sich in neuerer Zeit häufiger des Tuberkulins bei tuberkulösen Augenerkrankungen bedient, und

---

1) Darier, Ref. Münch. med. Wochenschr., 1905, Nr. 16.
2) Brocq, ibidem.
3) Hallopeau, ibidem.

wie Schöler[1]), auch Röpke[2]) und Kremser[3]), auch v. Hippel hervorheben, befriedigende Resultate erzielt.

Fassen wir die gesamten Ergebnisse hinsichtlich der therapeutischen Verwendung des Tuberkulins zusammen, so können wir sagen, daß die bisherigen Erfahrungen gelehrt haben, daß unsichere Erfolge bei Lupus und Knochentuberkulosen, befriedigende bei Augentuberkulose erreicht werden.

Für die Lungentuberkulose scheinen mir die Erfolge noch bedeutend unsicherer zu liegen. Es mögen hier gewiß in vorläufig noch nicht abzuschätzender Zahl langsame, gute Erfolge erreicht werden können, und zwar, wie ich mit Baldwin[4]) annehme, bei stille stehenden oder ruhenden länger dauernden Formen mit gutem Ernährungszustande. Schon weniger geeignet sind mehr vorgeschrittene oder chronische Fälle mit guter Resistenz, aber mäßigem Fieber. Gefährlich ist die Anwendung bei akuter Tuberkulose und bei Patienten mit ausgedehnten oder vorgeschrittenen Läsionen, namentlich bei Komplikationen mit anderen Infektionen, Nieren- und Darmerkrankungen.

Die Entscheidung des ausschließlich dem Tuberkulin zuzuschreibenden Erfolges ist außerordentlich erschwert, da von akut einsetzender Besserung kaum jemals die Rede ist, da die Fälle, für die das Tuberkulin überhaupt in Betracht kommt, meist an und für sich prognostisch günstig liegen und bei geeigneter physikalisch-diätetischer Behandlung gebessert und eventuell geheilt werden können.

Von einer weit umfassenden therapeutischen Bedeutung des Tuberkulins kann nicht gesprochen werden, so daß kaum das Tuberkulin zum Rüstzeug unserer Krankenhäuser und Heilstätten als unentbehrlich angesehen werden dürfte.

Bezüglich des **Vorgehens mit dem Tuberkulin zu therapeutischen Zwecken** sind im wesentlichen folgende Vorschläge als die wichtigsten zu verzeichnen:

Heermann[5]) ist für kleine und seltene Injektionen. Er beginnt bei Ambulanten mit 0,01 mg Tuberkulin, injiziert alle 8 Tage und steigt langsamer oder schneller je nach der Reaktion. Heermann nimmt an, daß nach 8 Tagen die durch die voraufgegangene Injektion gesetzte Hyperämie abgeklungen sei, ohne allerdings dafür einen scharfen und vollgültigen Beweis erbringen zu können.

A. Möller[6]) sieht als geeignet für Tuberkulinbehandlung im all-

---

1) Schöler, II. Vers. der Tuberkuloseärzte zu Berlin 1904.
2) Röpke, ibid.
3) Kremser, ibid.
4) Baldwin, Journ. of Amer. Assoc., 1904, Nr. 22.
5) Heermann, l. c.
6) A. Möller und Kayserling, Zeitschr. f. Tuberkulose, Bd. 3, Heft 4, 1902.

gemeinen die unkomplizierten Fälle dem Lungenbefunde nach mit nicht zu weit vorgeschrittener Zerstörung des Lungengewebes an, in erster Linie also die Fälle, bei denen sich die Erkrankung auf kleine Bezirke eines Lappens beschränkt und insbesondere an der Lungenspitze vorn nicht über die Clavicula und hinten nicht über die Spina scapulae hinausreicht, in zweiter Linie auch noch die Fälle beiderseitiger Spitzeninfiltration oder von Erkrankungen einer Spitze und eines ganzen Oberlappens. Indessen ist nach Möller, worin ich mich ihm vollständig anschließe, für die Eignung zur Tuberkulinbehandlung der Lungenbefund allein nicht maßgebend und Allgemeinbefinden sowie Körperkonstitution sind als gleichwertige Faktoren mit zu berücksichtigen.

Schlechtes Allgemeinbefinden, unter das Normale gesunkenes Körpergewicht, bilden zeitliche Kontraindikationen gegen die Anwendung des Tuberkulinverfahrens, und es ist dringend zu empfehlen in solchen Fällen, selbst wenn es sich um initiale Erkrankung handelt, zunächst durch hygienisch-diätetische Behandlung das Allgemeinbefinden zu bessern sowie das gesunkene Körpergewicht zu heben und erst dann die Tuberkulinbehandlung einzuleiten.

Besteht neben der Lungenerkrankung eine Erkrankung des Herzens, so ist nach Möller von der Behandlung mit Tuberkulin abzusehen; besondere Vorsicht erheischen die Fälle, in deren Verlauf es häufig zu Blutungen gekommen ist.

Bei der Behandlung selbst vermeidet Möller nach Möglichkeit die hohen Reaktionen. Möller beginnt die Kur in der Regel mit Injektionen von $^1/_{10}$ mg Tuberkulin und steigert die Dosen nach dem Verhalten der Körpertemperatur, des Allgemeinbefindens und des Körpergewichtes. Bei merklich sinkendem Körpergewicht oder bei schlechtem Allgemeinbefinden soll man die Dosen für gewöhnlich nicht erhöhen, sondern nur bei gleichbleibendem oder steigendem Körpergewicht und gutem Allgemeinbefinden. Der Zeitraum zwischen zwei aufeinanderfolgenden Injektionen beträgt durchschnittlich 3 bis 4 Tage, so daß in der Regel wöchentlich 2 Injektionen gegeben werden; nach einer Reaktion muß die Temperatur erst während einiger Tage wieder vollkommen normal sein, ehe man die nächste Injektion vornimmt. Die nächst höhere Dosis soll man geben, wenn die vorhergehende keine Temperatursteigerung mehr hervorgerufen hatte. Über die höchste Einzeldosis Tuberkulin, die im Laufe einer Kur erreicht werden soll, lassen sich nach Möller bestimmte Angaben nicht machen, auch ein bestimmtes Schema ist nicht empfehlenswert.

Möller beginnt also die Tuberkulinkur mit $^1/_{10}$ mg, steigert zumeist jeden 3. Tag die Dosis um $^1/_{10}$ bis $^2/_{10}$ mg, bis die erste Temperatursteigerung eintritt; durch Heruntergehen in der Dosis oder

durch Wiederholen der gleichen Dosis sucht er nunmehr nach Möglichkeit erheblichere Reaktionen zu umgehen; ist dies gelungen, dann steigert Möller die Dosen um $^5/_{10}$ bis 1 mg.

Bei dieser vorsichtigen Art der Steigerung pflegt Möller innerhalb 3 bis 5 Wochen auf 10 mg angelangt zu sein, unter Umständen kann es aber auch erheblich länger dauern.

Ich habe mich ferner in diesem Zusammenhange mit Petruschkys Etappenverfahren zu beschäftigen.

Petruschky[1]) hat als erster versucht, eine Kombination der Heilstättenbehandlung mit Tuberkulinverfahren herbeizuführen, wodurch die Erfolge der Heilstätten durch eine Art ambulanter Tuberkulin-Nachbehandlung gefestigt werden sollen.

Nach Petruschky stellt sich der aus der Heilstätte entlassene Patient sobald als möglich zur Nachuntersuchung vor. Finden sich Tuberkelbazillen noch im Auswurf, so wird er, falls geeignet, in Tuberkulinbehandlung genommen. Finden sich keine, so werden Kontrollinjektionen mittelst Tuberkulin vorgenommen. Ist die Reaktion positiv, so findet ebenfalls Tuberkulinkur statt. Fällt die Prüfung negativ aus, so wird sie nach 3 bis 6 Monaten noch einmal wiederholt. Patienten, welche die Kontrollinjektionen mittelst Tuberkulin zweimal ohne Reaktion bestanden haben und auch im übrigen frei von Krankheitserscheinungen sind, werden für „geheilt“ erklärt, in jedem Falle aber noch mindestens zweimal in jedem Jahre nachuntersucht.

Kremser[2]) pflegt bei den therapeutischen Impfungen mit sehr kleinen Dosen, zumeist 0,0025 mg, bei Kindern und Erkrankungen besonderer Organe, wie des Auges, des Kehlkopfs, bei Drüsenerkrankungen, Lupus etc. mit noch erheblich kleineren Dosen zu beginnen und mit diesen Dosen bis 2 resp. 5 mg sehr langsam zu steigen. Es zeigt sich auch hier zuweilen in ganz frischen und sehr kleinen Erkrankungsbezirken eine gewisse Überempfindlichkeit gegen das Tuberkulin, indem schon auf minimalste Dosen Tuberkulin von 0,0005 mg, sowie steigend bis 1 mg leichte Fieberanstiege, allgemeine Alteration des Befindens, lokale Reaktionen mit relativ vermehrten Rasselgeräuschen auch ohne Fiebersteigerung einsetzen können. Kremser nimmt alsdann langsam, vielleicht nur alle 8 bis 14 Tage eine kleine Dosis weiter und erreicht so nach und nach die Gewöhnung an das Tuberkulin. Hat der Patient allmählich größere Dosen von Tuberkulin, also etwa 20 mg, erreicht, so steigt Kremser auch hier nur mit relativ kleinen Mengen von $2^1/_2$ mg. Die Patienten hatten bei zum Teil sehr großen Dosen nicht die geringste Störung,

---

1) Petruschky, Die Heilung der Tuberkulose. Leipzig 1904, Leineweber.
2) Kremser, l. c.

und doch konnten, wie Kremser ausdrücklich hervorhebt, immer noch im Sputum virulente Bazillen nachgewiesen werden. Hat Kremser die geforderte Menge von 200 bis 300 mg Alttuberkulin erreicht, so läßt er, dem Vorschlage Petruschkys gemäß, dann gewöhnlich eine Pause von mindestens einem halben Jahre eintreten. Zeigt sich im Auswurf alsdann noch immer Vorhandensein vereinzelter Bazillen, so fängt der Patient wiederum eine zweite Impfkur mit kleinen Dosen an, die aber jetzt zumeist 0,5 bis 1 mg betragen können, und führt dieselbe alsdann in gewohnter Weise wieder bis 200 resp. 300 mg weiter durch.

Kremser verwendet demnach eine zweifellos vorsichtige, milde Methode und wendet sich ausdrücklich gegen die frühzeitige hohe Dosierung von 0,5 bis 1 mg, die er für geradezu gefährlich hält.

Von 68 Patienten, welche sich nach positivem Bazillenbefund der therapeutischen Tuberkulinimpfung unterzogen, verloren 34 Proz. die Bazillen, es behielten Bazillen 66 Proz. Diese Zahlen scheinen mir recht wenig für die Wirksamkeit des Tuberkulins zu sprechen. Es verteilen sich diese 66 Proz. auf die Stadien nach Turban folgendermaßen:

Im I. Stadium verloren 45 Proz., im zweiten 30 Proz., im dritten 0 Proz. die Tuberkelbazillen. Allerdings erstreckt sich diese Statistik Kremsers auf alle Pfleglinge, so daß auch solche, welche die Kur frühzeitig abbrachen, miteingerechnet sind.

Aber dennoch glaube ich, geben diese Zahlen bei kritischer Erwägung einem großen Optimismus keine Berechtigung. Ist es schon an und für sich ein heikles Ding, so bestimmt von dem Verschwinden des Tuberkelbazillus aus dem Organismus zu reden, da häufig genug wiederholte Untersuchungen in schon bazillenfrei geglaubten Fällen Bazillen wieder aufdecken, so ist es um so schlimmer, wenn trotz dieser kaum zu umgehenden Fehlerquelle noch so bedenklich hohe Zahlen für das Vorhandensein von Bazillen im Körper des der Tuberkulinkur unterworfenen Kranken gewonnen werden.

Hager, welcher bekanntlich sehr viel von der therapeutischen Wirksamkeit des Tuberkulins hält, sprach in der II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin, 1904 offen aus, man mache die Erfahrung, daß bei den vorgeschrittenen und günstig reagierenden Fällen nicht etwa die Bazillen sehr schnell wegbleiben, ja daß oft auch nicht die Einspritzungskur von einem Vierteljahr genügt, sondern es müßten sich die Patienten oft nach längeren Zwischenräumen vier- bis fünfmal einer derartigen Einspritzungskur unterziehen. Ich meine, bei solchen Erfahrungen ist kein Grund zu übertriebenem Optimismus hinsichtlich der therapeutischen Erfolge vorhanden, und, sehe ich von einem Ver-

gleich mit der reinen physikalisch-diätetischen Kurmethode völlig ab, es lehren diese Erfahrungen doch recht deutlich, wie wenig einschneidend und beschleunigend der supponierte Heileffekt des Tuberkulins sein muß.

Allerdings verwendet Hager vorwiegend das TR und TE, weil er von diesen eine bessere Wirkung und eine bessere Bestimmbarkeit der Reaktion sah.

Also ist nach Hager die Wirkung des Alttuberkulins, von dem wir fast ausschließlich in dieser Abhandlung geredet haben, noch geringer, und auch von Hager finde ich meine Überzeugung von der Unzuverlässigkeit und Unbestimmbarkeit der Reaktion wiederum bestätigt.

Über den Verlust der Bazillen nach Tuberkulinkuren liegt ebenfalls eine Reihe von Angaben und Statistiken vor, jedoch schwanken auch hier die Zahlen sehr. Es ist das recht wohl begreiflich, da die Feststellung des Verlustes von Bazillen von so manchen Faktoren abhängig ist, daß man kaum ohne weiteres, vielleicht wohl in einzelnen Fällen, aber nicht in einer größeren Versuchsreihe mit dem Befunde operieren und beweisen könnte.

Damit möchte ich meine kritische Abhandlung abschließen.

Die verwickelten Verhältnisse der gesamten **Beziehungen des Tuberkulins zum Organismus** erfordern einen labyrinthartigen Weg bei der kritischen Sichtung und Prüfung des gesamten Materiales, vor mannigfachen Rätseln haben wir Halt machen müssen und festgestellt, daß ihre Lösung noch nicht gelungen; viele Dinge in der Tuberkulinfrage sind noch kaum der kritischen Erörterung erschlossen, in mancher Beziehung haben die Erfahrungen Enttäuschungen und Zweifel an der Berechtigung des Optimismus hervorgerufen, aber um solche Stimmungen soll es sich in naturwissenschaftlichen Dingen letzthin gar nicht drehen, sondern nur um die vorurteilslose, reine Erkenntnis, und solcher bricht am zweckmäßigsten die nüchterne Kritik Bahn.

In der Erkenntnis dessen aber, was als ungeklärt und ungelöst aufgefaßt und gekennzeichnet werden muß, wird der freie Philosoph in ähnlicher Weise sein Genüge finden können und müssen, wie in

der Erkenntnis solcher Dinge, in die der menschliche Verstand seine Fühlhörner bereits tief hineinversenken konnte, zumal gerade die Festlegung offenkundiger wissenschaftlicher Probleme die Grundlage in sich schließt, auf der neue Forschung und systematisch vorgehende Ergründung noch ungeklärter biologischer Vorgänge sich entwickeln und gedeihen kann! —

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena — 2966